ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO. ESTUDIO CON ELECTROENCEFALOGRAFÍA CUANTITATIVA.

Autora: Marta María Sanz Amador.

Directores: Prof. . Francisco José Rubia Vila. Y Prof. . Alfredo Calcedo Ordoñez.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA

TESIS DOCTORAL

AÑO 1998

D. FRANCISCO J. RUBIA VILA, CATEDRÁTICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA:

Que la licenciada Dª **Marta Sanz Amador** ha realizado bajo su co-dirección los trabajos experimentales que han conducido a la elaboración de esta Tesis Doctoral titulada: *"Alteraciones neuropsicológicas en el trastorno obsesivo-compulsivo. Estudio con electroencefalografía cuantitativa"* y considera que tanto el contenido científico como la presentación de esta memoria reunen las condiciones necesarias para su defensa.

Y para que así conste firma la presente en Madrid a diez de febrero de mil novecientos noventa y ocho.

Fdo.: Francisco J. Rubia Vila

INDICE **PÁGINAS**

I. INTRODUCCIÓN 1.

1. Definición del trastorno. 1.

2. Evolución de la terminología. 2.

3. Historia de los trastornos obsesivos. Concepto de obsesión hasta Janet. 6.

4. Trastornos obsesivos en el siglo XX. El concepto de obsesión a partir de Janet. 10.

5. Diagnóstico y clasificación actual del TOC. 13.
5a. Dificultades en la clasificación. 14.

6. Teorías neurobiológicas en el TOC 17.

7. TOC y alteraciones neurológicas. 19.

8. Neuroquímica. 22.
8a. Serotonina. 22.
Vías serotoninérgicas. 22.
Receptores. 23.
Hipótesis serotoninérgicas. 25.
8b. Noradrenalina. 29.
8c. Dopamina 30.
Fisiología 30.
Hipótesis dopaminérgica. 31.

9.Neuropsicología de los TOC. 33.
9a. Inteligencia. Diferencias hemisféricas. 33.
9b. Alteraciones en la memoria. 35.
Conclusiones. 43.
9c. Alteraciones en el funcionamiento del lóbulo frontal. 45.
Conclusiones. 52.
9d. Otros estudios neuropsicológicos. 55.

10.Neurofisiología. 56.
10a. Electroencefalografía 56.
10b. Potenciales evocados. 58.
10c. Movimientos oculares. 62.

11. Modelos animales y etológicos. 63.

12. Técnicas de imagen cerebral 65.
12a. Métodos estáticos. 65.
12b. Métodos dinámicos. 67.
12c. Conclusiones 74.

13. Hipótesis anatómicas. 75.
13a. Hipótesis frontoestriada. 78.
13b. El sistema septo-hipocampal. 81.

14. Consideraciones metodológicas. 83.
14a. Uso de EEG en el estudio de las funciones cognitivas superiores. 83.
14b. El montaje de electrodos. 86.
14c. Análisis de frecuencias. 87.
14d. Potenciales evocados. 89.

15. Wisconsin Card Sorting Test.(WCST) 92.
15a. Utilidad general del WCST. 92.
15b. Inconsistencias. 92.
15c.. Investigación con ERP. 94.
15d. Versión clásica del WCST. 95.

II. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS 96.

1. Planteamiento 96.

2. Hipótesis 97.

III. MATERIAL Y MÉTODOS 98.

1. Sujetos 98.

2. Características de la muestra 99.

3. Protocolo. 100.

4. Registro de sujetos. 101.

5. WCST. 103.
5a. Estímulo. 104.
5b. Procedimiento. 105.
5c. Variables dependientes. 106.
5d. Análisis de potenciales evocados. 108.

IV. RESULTADOS 110.

1. Análisis espectral. 110.

2.Análisis de potenciales evocados. 112.
2a. P300. 112.
2b. WCST: 114.
Datos de realización de la tarea. 114.
Estudio de latencias. 114.
Puntuaciones en el WCST. 116.
Análisis de potenciales evocados. 119.
Comparación WIS1, WIS23, WIS67. 122.
Análisis ínter e intrasujeto de las diferencias WIS23-WIS67. 122.
2c. Análisis del WCST. Modificación de los potenciales tras el tratamiento. 138.
2d. Tareas control. 139.

V. DISCUSIÓN 156.

1. Análisis espectral. Ojos abiertos. 156.

2. Análisis de potenciales evocados. 157.
2a. P300. 157.
2b. WCST. 163.
Latencia de respuesta. 163.
Rendimiento en el WCST. 166.
Análisis de potenciales evocados. 168.
Diferencias WIS23-WIS67. 169.
El procesamiento sensorial temprano en el cortex visual. 169.
Búsqueda visual y campos oculares frontales. 171.
Memoria de trabajo y onda P3B parietal. 173.
Cambios en el criterio de clasificación y DLPFC izquierdo. 176.
2c. Análisis del WCST. Modificaciones tras el tratamiento. 180.
2d. Tareas control. 182.

VI. CONCLUSIONES. 183.

VII. ABREVIATURAS. 184.

VIII. GLOSARIO. 186.

IX. BIBLIOGRAFIA. 187.

I. INTRODUCCIÓN

1 DEFINICIÓN DEL TRASTORNO.

Los pensamientos obsesivos y los rituales forman parte de la vida ordinaria. Cuando algo nos preocupa no podemos dejar de pensar obsesivamente en ello, no comemos algo que ha caído en el suelo aunque esté limpio y sea poco probable la contaminación, contamos el dinero más de una vez.....Cuando los pensamientos obsesivos llegan a ser tan frecuentes e intensos y los rituales tan extensos que dificultan la vida ordinaria se habla de Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC).

Se clasifica dentro de los trastornos de ansiedad ya que la ansiedad ha sido considerado como el factor central del TOC. Los pacientes tienen en general un alto nivel de ansiedad, que aumenta con los pensamientos obsesivos y tratan de disminuirla con la realización de actos compulsivos. Tradicionalmente se ha considerado este trastorno en el grupo de las neurosis, distinguiéndose de la psicosis por el buen contacto con la realidad que mantiene el enfermo y por la conciencia (insight) que tiene sobre sus experiencias psicopatológicas, considerándolas absurdas e irracionales.

Se definen las **obsesiones** como aquellos pensamientos, ideas, imágenes o impulsos que son experimentados inicialmente como intrusivos y absurdos. Los enfermos reconocen los pensamientos como propios, no impuestos desde fuera. Las **compulsiones** se definen como actos motores, sin ningún propósito en respuesta a los pensamientos obsesivos para prevenir la angustia creada por estos pensamientos o para evitar que ocurran desgracias. Estos actos son excesivos y carentes de sentido. Los enfermos reconocen que su comportamiento no es razonable, salvo en las ocasiones en que las ideas obsesivas se convierten en ideas sobrevaloradas (DSM IIIR, 1987).

Este trastorno es muy incapacitante, no solo por la frecuente asociación de síntomas depresivos, sino porque la sintomatología interfiere en el comportamiento social y ocupacional del individuo y condicionan la vida de las personas cercanas al enfermo.

2. EVOLUCIÓN DE LA TERMINOLOGÍA.

En Alemania y Francia es donde se inició el estudio en profundidad de la clínica y psicopatología de los trastornos obsesivos.

Antes del siglo XIX los términos obsesión, compulsión, idea imperativa, impulsión..., se utilizaban en el lenguaje corriente para denominar actos mentales en relación a la voluntad. La palabra escrúpulo (piedra pequeña, picuda, puntiaguda) (Lewis y Short, 1879) se utilizó también en el siglo XVII para referirse a pensamientos repetitivos de tipo religioso. El término "obsession" fue empleado por primera vez por Wartburg en 1799 (Monserrat-Esteve, 1971), señalando el comienzo de una concepción moderna del TOC.

En 1867 Krafft-Ebing acuñó el término ZWANGSVORSTELLUNG para hacer referencia a los pensamientos irresistibles (Krafft-Ebing, 1879). ZWANG procede del término alemán alto (TWANG). Twang durante el período germano medio-alto significaba forzar u oprimir, siendo su raíz la palabra tvanzkti (el tira de sí mismo) procedente del sánscrito (Monserrat-Esteve, 1971). En 1887, Westphal utilizó dicho término, haciendo riguroso el concepto de lo "forzado" (obsesivo) y, como Kurt Schneider resalta, constituyó "el punto de partida de toda la doctrina de las obsesiones".

Westphal (1877) equiparó representaciones a ideas y sugirió que los estados obsesivos se debían a un trastorno de la función intelectual; esta representación intelectualista ejerció una notable influencia. Este autor estableció una distinción entre presentaciones como actos mentales puros (ideas obsesivas o rumiaciones) y como indicadores de la acción (compulsiones). Fue el primer psiquiatra que utilizó el término compulsión para definir las conductas compulsivas.

Términos como Zwangshandlung, Zwangsphänomen y Zwangszustand fueron acuñados posteriormente para referirse a las acciones iterativas (Monserrat-Esteve, 1971).

Zwang es aplicable tanto a pensamientos como actos obsesivos y esta ambigüedad tiene interés histórico. Zwangstellung se tradujo como obsesión en Gran Bretaña y como compulsión en Estados Unidos; como solución de compromiso surgió finalmente el trastorno obsesivo compulsivo (Rado, 1959).

Griesinger (1868) introdujo una segunda palabra raíz, Sucht, que significa enfermedad, caquexia, consunción o pasión (Monserrat-Esteve, 1971). El término compuesto Grübelnsucht corresponde a la enfermedad ruminatoria de Griesinger. Grübeln es un término alemán antiguo que se refiere a "devanarse los sesos".

Donath (1897) en una conferencia dictada en la Real Sociedad Médica de Budapest, en Noviembre de 1895, propuso el término "anancasmus" para denominar el cuadro que Thompsen (1895) había llamado estado obsesivo idiopático.. Lo hizo derivar del griego "ananké" que significa destino, fatalidad. Esta tercera raíz terminológica se empleó especialmente de forma adjetivada y así Scheneider (1950) acuñó el derivativo personalidad anancástica (OMS, 1978).

En alemán existen varios términos para designar las impulsiones y fenómenos afines. Ey, en Etudes psychiatriques Y.II, reúne las principales y da la traducción francesa: "Antrieb", "Impuls", "Einfall", "Trieb", "Drang", "Sucht" y "Zwang" que Ey traduce por: incidencia, pulsión, crisis, instinto, impulsión, necesidad e impulsión respectivamente.

El otro país del que arranca el conocimiento original de los temas obsesivos, es Francia. En este país se estaban utilizando diversos términos para denominar los estados obsesivos: Manie sans délire (Pinel,1809), Maladie du doute (Falret, 1886), Folie du doute avec délire de toucher (Legrand de Saulle, 1875), Folie lucide (Trelat, 1861), Delire emotif (Morel, 1866), Onomatomanía (Charcot, 1885; Seglas, 1891). Esquirol aísla la "monomanía" como un "delirio limitado a un solo tema o a un cierto número de ellos, con excitación y predominio de una pasión alegre y expansiva" (1838). Aparte de la "amenomanía" o manía propiamente dicha que corresponde a la actual, y la lipemanía (del griego Lype, tristeza) que corresponde a la melancolía de hoy, la mayor parte de las monomanías designaban a las actuales obsesiones y compulsiones. El número de monomanías proliferó. Autores como Pi Molist (1864) se oponía a la hipertrofia de este término: "...hasta poco ha, nadie había caído en mientes de convertir en loco al que se apasiona sobremanera por la música, la poesía o los libros" (Monserrat-Esteve, 1971).

Las distintas acepciones de la palabra manía hoy día tienen aún distintos significados: afición exagerada, trastorno obsesivo, fase opuesta a la melancolía. Los adjetivos correspondientes son más clarificadores, hablando de personas maniáticas en los dos primeros casos y de

maníacos en el tercero.

El término obsesión no adquirió realmente uso médico corriente en Francia hasta la década 1880-1890. Fue a partir de Luys (1883) y de Falret (1889) cuando adquirió una difusión cada vez mayor.

Luys (1883) se refería a "obsessions pathologiques" a todos aquellos eventos subjetivos anómalos y repetitivos sin fuente externa. Hasta entonces el término se había empleado para describir la acción de un agente externo abstracto que acosaba al individuo (Littre, 1877). Luys representa una gran innovación al hablar de las obsesiones como algo interno, siendo esta idea bien aceptada por otros autores (Falret, 1889).

Magnan incluyó las obsesiones entre las "stigmates psychiques des degeneres". Laségue las designó como "vertige mental"; Billot como "lésions de la volonté"; Ball: impulsions intellectuelles" (Monserrat-Esteve, 1971).

Los autores italianos en esta época involucraron las obsesiones con la psicosis y hablaban de "paranoia rudimentaria" (Morselli), "diatesis de incoercibilidad" (Tanzi), ideas incoercibles" (Tamburini), ideas fijas" (Buccola, 1880).

En Lengua inglesa, la evolución terminológica seguía un camino paralelo (Berrios, 1977). Desde el siglo XVI se usaba obsesión para describir el acto de ser asediado por el diablo. Tuke (1894) se refería a "imperative ideas" y Mickle (1896) a "mental basetments"- acoso mental -. En el Nomenclator of Diseases, elaborado en Londres por el Comité del Royal College of Physicians, se incluyó una obsessive insanity (Royal College of Physicians, 1906).

El término obsesión se introdujo en las principales revistas médicas de la época (Editorial, 1901; Leader, 1904). Shaw publica en 1904 una revisión de estos trastornos usando la palabra obsesión.

En la literatura americana aparece este término alrededor de la misma época (Diller, 1902).

Mientras que los autores alemanes tenían tendencia a considerar las obsesiones como un trastorno funcional, al calificarlas con términos extraídos del lenguaje normal, los franceses, al usar terminología psiquiátrica las consideraban como psicóticas o psicopáticas.

Impulsión procede del latín "impulsus" (acción y efecto de impeler). Impeler procede de "impelere" (dar empuje, incitar, estimular), acción necesaria para que el fenómeno interno del impulso se traduzca al acto. Compulsión procede del latín "compulsio", derivado de

"compulsium", supino de "competтere" (acción y efecto de compeler), que deriva a su vez de "compellere" y equivale a forzar a una persona a obrar en contra de su voluntad, de sus impulsos naturales (Monserrat-Esteve, 1971).

3.HISTORIA DE LOS TRASTORNOS OBSESIVOS. EL CONCEPTO DE OBSESIÓN HASTA JANET.

En 1494 el Papa Inocencio VIII publica la bula Summis Desiderantes Affectibus para combatir la extensión de la brujería en la Alemania de la época. Para combatirla nombra a los dominicos Heinrich Krämer y a Johann Sprenger. Estos dos autores escriben el "Martillo de los Herejes" (1496) donde aparece el siguiente párrafo:

"..... como comía con tanta modestia y respondía tan piadosamente a todas las preguntas, empecé a dudar de que fuera un poseso, y pensé más bien que estaría afecto de alguna debilidad. Entonces el hijo comenzó a contarme lo que le sucedía, el cómo y durante cuánto tiempo estaba poseído. Cuando le pregunté sobre la duración de los intervalos en los que tenía uso de razón, que eran más de los usuales que en los que estaba poseso, me contestó: "Sólo estoy privado del uso de la razón cuando deseo, contemplar cosas sagradas o visitar lugares sagrados"..

Cuando pasaba delante de alguna iglesia y se arrodillaba en honor de la gloriosa Virgen, el diablo le obligaba a sacar violentamente la lengua, y cuando se le preguntaba si no podía contenerse, respondía: "No puedo impedirlo porque él usa todas mis extremidades y mis órganos, mi cuello, mi lengua y mis pulmones cuando le place, haciéndome hablar o gritar, y oigo las palabras como si yo las pronunciase, pero me siento absolutamente incapaz de reprimirlas, y cuando intento concentrarme en la oración, él ataca más violentamente mi lengua."

Las primeras descripciones clínicas de enfermos obsesivos se atribuyen a los padres de la psiquiatría francesa. El sentido actual de la palabra obsesión, es decir idea, imagen o palabra que se impone al espíritu de forma incoercible y repetida data de 1799 con Wartburg (Berrios, 1986).

Después de 1860 las teorías orgánicas referidas a la enfermedad obsesiva implicaban en esta enfermedad varias anormalidades físicas: disfunción del sistema nervioso autónomo, problemas con el flujo sanguíneo cerebral y patología cerebroespinal (Berrios, 1989). Por otro lado, las teorías psicológicas implicaban alteraciones en la voluntad (Esquirol, 1838), la emoción (Morel, 1866) o el intelecto (Westphal, 1877). Esquirol (1838) describió los

fenómenos obsesivos de Mademoiselle F. como una forma de monomanía. Observó que Mademoiselle F. describía sus pensamientos como irresistibles, lo que le hizo pensar que podía haber un trastorno de la facultad volitiva (Billod,1847).

Westphal (1877) define las obsesiones como "ideas parásitas, las cuales, permaneciendo intacta la inteligencia y sin que exista un estado emotivo o pasional, surgen ante la conciencia, imponiéndose a ella contra su voluntad, atravesándose e impidiendo el juego normal de las ideas y siendo, siempre reconocidas por el propio enfermo como anormales, extrañas a su yo". Parte del supuesto intelectual, olvidándose de las creencias obsesivas, no siempre consideradas como extrañas por el sujeto, y del componente afectivo de las obsesiones.

En la 2ª mitad del siglo XIX, Legrand du Saulle (1875) hizo la descripción clínica más perspicaz del TOC. Este autor hizo notar que los problemas obsesivos iban con frecuencia asociados a depresiones y otras condiciones que podrían ahora ser consideradas como trastornos por ansiedad. Reconoció que el TOC podría comenzar en la infancia,, podía tener un comienzo insidioso y curso fluctuante y que los síntomas podían cambiar a lo largo del tiempo. Sugirió que el TOC afectaba con mas frecuencia a individuos de clases sociales más elevadas, sobre todo a sujetos con ciertas características de personalidad. Con respecto a los síntomas describió los pensamientos obsesivos como irresistibles, acompañados por sentimientos de duda y generando altos niveles de ansiedad.

Friedman define en 1907 las "Zwangsvorstellungen" como "aquellas representaciones de duda, de preocupación, de espera, que por su naturaleza permanecen incapaces de acabamiento lógico y cuya propiedad es obligar a su portador contra su voluntad, ya mediante una excitabilidad nerviosa fuertemente aumentada, ya a través de las inhibiciones primarias del pensamiento y de la decisión". Distingue de esta forma tres grupos: a) ideas-recuerdos depresivos, b) reacciones afectivas y c) miedos y dudas de distinta clase. Este autor diferencia además las autenticas "Zwangsvortellungen" de las ideas sobrevaloradas (Costa Molinari, 1971a).

Para Schneider (1950) "las obsesiones son contenidos de la conciencia que se manifiestan con la experiencia subjetiva de la compulsión, de no poder ser evitados, a pesar de que en condiciones de relativa calma pueden ser juzgados como absurdos e inmotivadamente

dominantes. Esta definición puede generar confusión según señala López Ibor (1966).

Para Bumke (1964) las obsesiones son "representaciones cuya inmovilidad, también sentida por el paciente, puede ser suficientemente explicada por la acción de las causas patológicas que normalmente determinan la persistencia de las representaciones en la conciencia (estado de ánimo, tono afectivo de las mismas, incapacidad de llegar a una conclusión) a lo cual podría agregarse para ciertos casos, y cuyo contenido el propio enfermo llega a juzgarlo como lógicamente falso cuando lo examina en condiciones de tranquilidad". Rompe así la concepción tradicional en que la obsesión tenía un carácter extraño absurdo y parásito.

En la segunda mitad del XIX en Francia se calificaban las obsesiones de locuras. Morel describió los cuadros obsesivos como "delire émotif" (1866); pero este delirio no se entiende como en la actualidad, Morel lo consideraba "no como una psicosis, sino como una neurosis, como una enfermedad especial de la afectividad" (Pitres y Regis, 1902).

Baruk (1959) denominó a esta dimensión emocional que señalaba Morel el "círculo infernal de la obsesión".

Para Luys (1883) las ideas, emociones y las acciones tenían localización cortical separada, una excitación nerviosa podía por tanto dar lugar a ideas extrañas o actos compulsivos. Mientras que Morel hablaba de una lesión funcional del sistema nervioso autónomo (López Pinero, 1983), este autor lo sitúa en la corteza (Semelaigne, 1932). Luys divide las obsesiones en tres grupos: las que permanecen sobre todo en el plano intelectual, las situadas en la esfera de los sentimientos y los que aparecen en el dominio psicomotor y conducen a la realización de actos extravagantes, automáticos e impulsivos.

Pitres y Regis (1902) consideran las siguientes características en las obsesiones:

- Se manifiestan en sujetos predispuestos.
- Pertenecen al grupo de emociones depresivas.
- Son fenómenos conscientes.
- Involuntarias e incoercibles.
- Se acompañan de fuertes emociones de tipo angustioso.
- No modifican el mecanismo general de la inteligencia.

Thomsen (1895) incluye en este concepto los trastornos del lenguaje, impulsos e inhibiciones forzadas y excluye las perversiones sexuales.

Haskovec (1990) distingue dentro de las obsesiones 4 grupos:

- Ideas fijas genuinas.
- Estados transitorios y curables, que aparecen con frecuencia en forma de fobias o representaciones forzadas que se dan en individuos con taras neuropáticas y en personas normales, bajo determinadas condiciones. Son formas de transición de los estados neurasténicos.
- Manifestaciones sintomatológicas de neurosis, neurastenia, histeria, epilepsia y enfermedad de Basedow y afecciones del simpático o de intoxicaciones.
- Pródromos de psicosis-melancolía, paranoia, parálisis general, sin ser ideas delirantes.

Las primeras descripciones inglesas del síndrome obsesivo, lo relacionaban con la melancolía o la depresión. También hacían referencia a la preocupación sobre los temas religiosos. Los términos escrúpulos y melancolía religiosa se utilizaban para describir esta aflicción cuando la culpa era el síntoma predominante (Hunter y Mac Alpine, 1963; Insel, 1990).

4 TRASTORNOS OBSESIVOS EN EL SIGLO XX. EL CONCEPTO DE OBSESIÓN A PARTIR DE JANET.

La polémica sostenida entre los partidarios de una hipótesis intelectual o emotiva de las obsesiones queda superada por la aportación de Janet que centra el origen de las obsesiones, como la mayoría de los fenómenos psicopatológicos, en la "disminución de la tensión psicológica". Janet consolida todos los conceptos previos en su obra "Les Obsessions et la Psychaesthenie". Este autor creó la categoría de "psicastenia" que extrajo de neurastenia y que contenía entre otros los trastornos obsesivos. En su obra "L'automatisme psychologique" (1898), consideró las obsesiones como un tipo de ideas fijas, las cuales junto a las alucinaciones constituían "Las formas simples y rudimentarias de actividad mental" (Janet, 1903). Para él las obsesiones se derivan del sentimiento de incompletud y de insuficiencia de la acción, mientras que las fobias surgen del miedo a la acción.

Para Janet la enfermedad obsesiva progresa a lo largo de tres estados. El primero fue descrito como "psychaesthenic state" que se corresponde muy de cerca con el concepto actual de trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva.. Se caracteriza por sentimientos de incompletud, duda, interna sensación de imperfección, necesidad de uniformidad y orden, excesiva minuciosidad, limpieza excesiva, pobre control del pensamiento y el gusto por coleccionar cosas. El segundo estadío se caracteriza por "forced agitations". Estas pueden tomar la forma de rituales de orden y simetría, rituales de comprobación, y/o rumiaciones. Los tics son así mismo típicos en este estadío, sin embargo las descripciones clínicas de Janet se parecen más a rituales de evitación que a anormalidades neurológicas (Pitman, 1987a). El tercer y final estado de la enfermedad fueron "obsessions" y "compulsions". Estos términos se utilizaron sólo para describir pensamientos e impulsos que aparecían con facilidad y dominaban la vida del paciente. Las obsesiones fueron en torno a temas blasfemos, violencia, y sexuales. El intento a resistirse a las compulsiones incrementaba la ansiedad. De forma implícita, los estadíos de Janet apuntan hacia un continuum en los trastornos obsesivos, que parte desde la conducta obsesiva normal, y pasa a través del trastorno de la personalidad obsesivo compulsivo a la neurosis sintomática. La clasificación europea del trastorno de la

personalidad anancástica esta estrechamente relacionado con la "psychaesthenia" de Janet (Rasmussen & Eisen,1992) (International Classification of Diseases-10th Revision [ICD-10] (World Health Organisation, 1992).

La distinción de Janet entre el "psychaesthenic state" y "obsessions and compulsions" fue reflejado 5 años más tarde en los escritos de Freud (1931), que distinguió también el "anal erotic character" de la neurosis obsesivo-compulsiva. Las características centrales del "anal erotic character" son la obstinación, y el exceso de orden (Freud, 1908). Freud sugiere que este tipo de personalidad predispone al TOC. El diagnóstico actual de trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad. (TPOC), descrito en la DSM-IV (fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association [APA], 1994) recoge las principales características de ambas personalidades, la psicoasténica de Janet y el tipo de personalidad erótica de Freud.

De la mano de Freud y Janet las obsesiones entran a formar parte de las neurosis. La perspectiva psicológica de Janet centró las obsesiones en el mundo de las neurosis constituidas en ese momento por la neurastenia, la histeria y la psicastenia (López Piñero, 1983).

Con Freud los fenómenos obsesivos constituyen un grupo nosológico bien diferenciado dentro de las neurosis. Para este autor el sujeto no puede desechar sus ideas absurdas. Destaca el estado de duda que provoca en el sujeto una perpetua indecisión. La concepción de Freud de las obsesiones cambió a la vez que su teoría de las neurosis. El énfasis se iba a poner en adelante en la estructura de la personalidad obsesiva, más que en la producción mecánica de síntomas obsesivos (Laplanche y Pontalis, 1983).

Posteriormente otros autores han ido destacando distintas características de las obsesiones.

Marchais (1964) considera como aspectos fundamentales de las obsesiones los siguientes :

- La angustia obsesiva es constante y no da lugar a descanso.
- El pensamiento sufre un parasitismo que, sin afectación del juicio que permanece intacto, adquiere un aspecto de intrusión y de ser extraño.
- Se establece una lucha contra este parasitismo que da lugar a rituales y ceremoniales obsesivos.

Para Green (1965):

- Las obsesiones se manifiestan en sujetos de inteligencia elevada y en el terreno de la conciencia clara.
- La figura de las manifestaciones obsesivas la constituye una serie de ideas y representaciones u otros procesos.
- Las connotaciones afectivas son de carácter desagradable.
- El yo declara los contenidos como ajenos.
- La angustia está presente, sobre todo, en las formas cercanas a las fobias.
- El sujeto pone en marcha sus defensas que progresivamente adquieren un carácter obsesivo.
- El sistema obsesivo tiende a extenderse.
- Los períodos de silencio clínico son períodos de evolución a bajo tono.

López Ibor (1966) considera las obsesiones como vivencias que difieren cualitativamente de las normales y asientan en una base en la que lo esencial es la angustia.

Para Salzman (1991) los rasgos fundamentales de las obsesiones son:

- La conducta y el pensamiento persisten más allá de la necesidad y aún en contra de la voluntad del paciente.
- Los enfermos presentan una extensa variabilidad de los fenómenos ansiosos a consecuencia de la naturaleza extraña de los pensamientos.
- Conciencia de la naturaleza ilógica e irracional del pensamiento o la acción.

5 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN ACTUAL DEL TOC

Los Criterios diagnósticos para el TOC (DSM-IV) son:

A. Presentar obsesiones o compulsiones

Las obsesiones se definen como (1), (2), (3) y (4)

- Pensamientos persistentes y recurrentes, imágenes o impulsos que se experimentan en algún momento, durante el trastorno como intrusivos e inapropiadas, y que causan un alto nivel de ansiedad.
- Los pensamientos, impulsos o imágenes no son simplemente preocupaciones excesivas sobre problemas reales.
- La persona intenta ignorar o reprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes o neutralizarlos con otros pensamientos o acciones.
- La persona reconoce que los pensamientos obsesivos, impulsos o imágenes son producto de su mente (no son impuestos como en la inserción del pensamiento..

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

- Conductas repetitivas (lavado de manos, ordenar, comprobar) o actos mentales (rezar, contar, repetir palabras mentalmente) que la persona se siente obligada a realizar en respuesta a la obsesión o a ciertas reglas que se deben aplicar de forma rígida.
- Estas conductas y los rituales mentales están encaminadas a prevenir o reducir la angustia o prevenir alguna situación terrible; sin embargo, estas conductas no guardan una conexión real con aquello que quieren neutralizar o prevenir o son claramente desproporcionadas.

B. En algún momento de la enfermedad la persona reconoce que las obsesiones y las compulsiones son excesivas o irracionales (esto no es aplicable en niños).

C. Las obsesiones y las compulsiones causan gran angustia, ocupan más de una hora al día, o interfiere de forma significativa con la rutina diaria, con el funcionamiento laboral, social y las relaciones con otros.

D. Si está presente otra alteración del eje I, el contenido de las obsesiones y de las compulsiones

no se restringe a ella (p.ej. preocupación excesiva por la comida en los trastornos de la alimentación, arrancarse cabellos en la tricotilomanía, preocupaciones por la apariencia corporal en el trastorno dismorfofóbico, preocupación por las drogas en el trastorno por abuso de sustancias, preocupación excesiva por tener una enfermedad en la hipocondría, preocupación por fantasías sexuales en la parafilia o rumiaciones de culpa en la depresión mayor.

E. Las alteraciones no se deben a los efectos directos de alguna sustancia (tóxicos, medicaciones) o alguna alteración médica.

Especificar si:

Con poco insight (conciencia de enfermedad): si, la mayor parte del tiempo durante el episodio actual la persona no reconoce que las obsesiones y las compulsiones son excesivas o irracionales.

5a. Dificultades en la clasificación

En la actualidad este trastorno se sitúa entre los trastornos por ansiedad. Insel y cols. (1985) destacan que la ansiedad no está siempre presente en el TOC. Además, cuando está presente, se observan diferencias fenomenológicas entre el TOC y otros trastornos por ansiedad. Aunque los individuos que tienen predominantemente compulsiones de lavado de manos tienen una ansiedad similar a la descrita en la fobia simple (Rachman, 1976), los individuos con predominio de compulsiones de comprobación describen un estado emocional más difuso que definen como "discomfort" (Rachman & Hodgson, 1980).

Otro trastorno psiquiátrico que podría estar cercano al TOC es la depresión. Es conocido que los pacientes deprimidos presentan con cierta frecuencia rumiaciones obsesivas y que la depresión presenta una alta comorbilidad con el TOC. De hecho, uno de los problemas que con más frecuencia complica el TOC es la depresión (Rosenberg, 1968; Goodwin, Guze & Robins, 1969; Swedo & Rapoport, 1989; Rasmussen & Eisen, 1992).

Los pacientes con TOC muestran anormalidades biológicas más propias de pacientes deprimidos que de enfermos con trastorno ansioso, por ejemplo la no supresión en el test de supresión de dexametasona (Carrol y cols., 1981; Insel y cols, 1982), acortamiento de la latencia del sueño REM, y disminución del estadío 4 del sueño (Insel y cols., 1982). Además los

pacientes con TOC no responden a los agentes ansiógenos que, en general exacerban los trastornos por ansiedad: por ejemplo el lactato, (Gorman y cols., 1985), la yohimbina (Rasmussen y cols., 1987), inhalación de CO_2 (Griez y cols., 1990) y cafeína (Zohar y cols., 1987). Varios tipos de antidepresivos son eficaces en el tratamiento de este trastorno, por ejemplo los Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO), (Joffe & Swinson, 1990), los antidepresivos tricíclicos (Pato y cols., 1988), y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Jenike y cols., 1990). Sin embargo, la eficacia de la medicación ansiolítica en el TOC no es muy clara (Rickels, 1978; Waxman, 1977; Rabavilas y cols., 1979).

Atendiendo a lo expuesto previamente surgen muchas dudas acerca de si el TOC está correctamente clasificado dentro de los trastornos por ansiedad. Insel, Zahn & Murphy (1985) concluyen que la clasificación de este trastorno como conjuntamente con los trastornos por ansiedad no es clara y debería ser considerado como una entidad diagnóstica independiente que puede coincidir con otros síndromes psiquiátricos.

Aunque lo expuesto sugiere que el TOC pudiera tener un sustrato biológico cercano al que subyace en los trastornos depresivos, no todos los datos son consistentes. Monteiro y cols. (1986) encontraron que sujetos con el diagnóstico de TOC respondían normalmente al test de supresión de dexametasona, salvo en los casos en que el diagnóstico se complica con alcoholismo, depresión, anorexia nerviosa, cáncer, etc. Además la distinción entre ansiolíticos y antidepresivos en ocasiones es artificial, ya que los trastornos por ansiedad mejoran también con antidepresivos. Por ejemplo, la imipramina ha dado buenos resultados en el tratamiento a largo plazo de los pacientes que sufren ataques de pánico (Zitrin y cols., 1983; Clark y cols. 1994) ha publicado recientemente que los pacientes con ataques de pánico mejoraron significativamente tras 6 meses de terapia cognitivo - conductual o tomando imipramina.

Con la DSM-IV se introduce otra particularidad, siendo ahora necesario especificar si los pacientes con TOC tienen o no pobre insight. Hasta el 1850 los fenómenos obsesivos eran vistos como un tipo de locura.. Después de 1850 fueron descritos como "locura con insight" (Berrios, 1989). El reconocimiento del insight facilitaba la distinción conceptual entre psicosis y neurosis. Reconociendo un tipo de fenómenos obsesivos con bajo insight, la DSM-IV hace más débil la posición del TOC entre los trastornos por ansiedad. La ausencia de insight refuerza la postura de aquellos que consideran el TOC como una enfermedad neurológica.

El término insight se refiere con frecuencia a la capacidad del individuo para reconocer sus síntomas como anormales, la irracionalidad de las obsesiones y las compulsiones. En esta descripción del insight no se tiene en cuenta como el nivel de ansiedad o el estado de ánimo puede influir en la valoración que el individuo hace acerca de sus síntomas. Es frecuente que los individuos muy ansiosos o deprimidos hagan una valoración más desproporcionada de los riesgos y de la eficacia de los rituales para evitar daños. Esto debería ser tenido en cuenta ya que algunos estudios indican que las funciones cognitivas superiores pueden estar comprometidas durante los episodios agudos de ansiedad debido a una reducción del flujo sanguíneo cortical (Zohar y cols., 1989). La fuerza de las creencias irracionales puede disminuir cuando mejora el humor.

La clasificación del TOC dentro de los trastornos por ansiedad no es clara. Las inconsistencias en los estudios biológicos, la alta tasa de comorbilidad, y los distintos niveles de insight en los pacientes con TOC, hace que se considere un espectro independiente de trastornos obsesivos, que .pueda reflejar más adecuadamente las observaciones clínicas

6. TEORÍAS NEUROBIOLÓGICAS DEL TOC.

El haber incluido a partir del siglo XIX el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) dentro de lo conceptualizado psicodinámicamente como neurosis ha hecho que se retrase la investigación acerca de la posible participación de un sustrato neurofisiológico en este trastorno. Las teorías biológicas de los Trastornos Obsesivos (TO) surgieron en la década de los años 20, cuando la epidemia de encefalitis letárgica de *Von Economo* asoló Europa observándose en los pacientes secuelas asimilables a las manifestaciones obsesivas auténticas (Cummings, 1985). La ineficacia de los enfoques psicoterapéuticos y, sobre todo, la comercialización reciente en Estados Unidos de la Clorimipramina y de otros fármacos relacionados con la serotonina (5-HT) ha iniciado en los últimos años la puesta en marcha de varios estudios de investigación en torno a este trastorno con el propósito de demostrar la "neuroquímica del TOC", presumiblemente en relación con la 5-HT, y la "neurología del TOC", que debería encajar en la hipótesis de la 5-HT y en la opinión actual sobre los ganglios basales y los lóbulos frontales (Berrios, 1995). Los resultados positivos del tratamiento con Clorimipramina en pacientes obsesivos hizo que Yaryura-Tobías y cols. (1977) sugirieran la hipótesis serotoninérgica de estos trastornos. Existen en la literatura argumentos sólidos que respaldan la participación biológica en la etiopatogenia de los TO (Vallejo, 1995) basados en:

- Clínica. La patología obsesiva se relaciona con frecuencia con otros trastornos en los que la etiopatogenia biológica es importante, como algunas enfermedades psíquicas consideradas endógenas (la esquizofrenia, la melancolía) u otras patologías de base neurológica (epilepsía, síndrome de Gilles de la Tourette, encefalitis...etc.) (Vallejo, 1995).
- Genética. Muchas investigaciones han investigado los factores genéticos (Luxenburger, 1930; Lewis, 1936; Brown, 1942; Rudin, 1953; Kringlen, 1965; Alanen y cols., 1966; Lo, 1967; Carey, 1978; Rasmussen & Tsuang, 1986; McKeon & Murray, 1987). A pesar de que estos estudios utilizan diferentes sistemas diagnósticos y diferentes técnicas, muestran similares resultados. El TOC parece afectar al 4,6% y 10 % de los padres de pacientes con este trastorno en los primeros estudios, encontrándose aproximadamente los mismos porcentajes en los estudios más recientes (Macdonald, Murray & Clifford, 1992).

Se han derivado evidencias de participación genética en el estudio de gemelos observándose alta concordancia en pares de monocigotos (Woodruff & Pitts, 1964; Parker, 1964; Inouye, 1965; Marks y cols., 1969; Carey & Gottesman 1981; MacDonald & Murray, 1989; Pauls 1992). Sin embargo, la literatura en este sentido es más bien escasa. Recientemente algunos estudios genéticos se están orientando a la localización de los genes candidatos, sobre todo aquellos que modulan los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos (Leckman & Chittenden, 1990).

- Biología. Los datos neuroquímicos, neuroendocrinológicos, neuroanatómicos y de otro orden expuestos posteriormente avalan la base biológica del TOC. Se hace preciso integrar todos estos hallazgos en un modelo coherente.
- Terapéutica. La respuesta satisfactoria de estos pacientes a tratamientos biológicos con fármacos antidepresivos que actúan a nivel de la neurotransmisión serotoninérgica.

7. TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS.

Wexberg (1929) señaló que los estados obsesivos se asociaban frecuentemente con tics, tartamudeo, y otras conductas asociadas con daño cerebral y déficit mental. El autor consideró que los mecanismos que intervenían no eran un simple fallo en el control de los actos motores, sino trastornos más elevados de la coordinación motora y en las funciones responsables de la actividad psicomotora y de la realización de las tareas coordinadas. Schilder (1938) se adhirió a estas ideas y presentó 7 casos de TOC en los que la exploración neurológica revelaba temblor moderado, disminución del movimiento de los brazos, facies rígida, acinesia e hipercinesia y actitud rígida en flexión. El autor sugirió que estos rasgos orgánicos del TOC estaban asociados a procesos constitucionales, tóxicos e infecciosos, o con el trauma del parto. Sugirió dos mecanismos: por un lado el descontrol de la función motora, que provocaba la liberación de energía motora, y por otro lado una alteración sutil de la conciencia que transformaba tal actividad en imágenes y otros contenidos mentales.

En 1960 Mayer-Gross y cols. describen los trastornos obsesivos como secuela común de encefalitis, enfermedad de Parkinson y traumatismo craneal. Algún enfermo con tumor cerebral ha desarrollado un síndrome parecido al TOC (Brickner y cols, 1940; Winski, 1933). Kettel y Marks (1986) observaron en 2 pacientes el comienzo de un cuadro obsesivo-compulsivo inmediatamente después del inicio de una epilepsía. En la epilepsia del lóbulo temporal se han observado comportamientos repetitivos, estereotipados, similares a las compulsiones descritas en el TOC. Se han observado también rasgos obsesivos marcados en estos pacientes en períodos intercríticos (Behar y Fedio, 1977).. Grimshaw (1964) comparó 103 casos diagnosticados de TOC y 105 controles con otras patologías psiquiátricas y observó que el 19,4 % de los casos del grupo de pacientes con TOC presentaban trastornos neurológicos del tipo de Corea de Sydenham, convulsiones del lactante, difteria, encefalitis, meningitis, herpes zoster, etc. En el grupo control estos trastornos aparecían sólo en un 7,6% de los casos.

Posteriormente han sido publicados estudios en los que se ha detectado un mayor número de acontecimientos anormales en el parto, en los sujetos diagnosticados de TOC, que en otros sujetos control con otras enfermedades psiquiátricas (Capstick y Seldrup, 1977; Kettle y Marks, 1986).

Otros autores encuentran sintomatología obsesivo-compulsiva en pacientes con alteraciones orgánicas objetivables en lóbulos frontales o ganglios basales. Swoboda y Jenike (1995) han publicado recientemente la aparición de un cuadro obsesivo compulsivo en un paciente de 62 años con un infarto en lóbulo frontal derecho y oclusión de la carótida izquierda ipsilateral. Smadja, D y cols. (1995) publican un caso de adinamia y conducta obsesivo compulsivo en un paciente de 34 años con lesiones toxoplasmáticas bilaterales en los ganglios basales. El cuadro neuropsicológico se resolvió con tratamiento específico para la toxoplasmosis. Giedd y cols. (1996) han publicado un caso en un adolescente de aparición de un TOC grave tras una infección por el estreptococo β hemolítico del grupo A con afectación autoinmune de los ganglios basales. Parece que hubo relación entre el tamaño de los ganglios basales, la gravedad de los síntomas y las variaciones tras el tratamiento con plasmaféresis. Este trabajo apoya la disfunción de los ganglios basales en la fisiopatogenia del TOC. Lopez-Villegas y cols (1996) estudian 18 pacientes en los que se encontraron calcificación de los ganglios basales y sin otra alteración radiológica. Seis de estos pacientes cumplían criterios para el diagnóstico de TOC.

La posibilidad de desarrollar un TOC secundario a una lesión orgánica evidenciable está hoy en día admitida. De hecho en las modernas clasificaciones se considera como categoría diagnóstica el TOC orgánico.

A partir de estos estudios que relacionan el TOC con enfermedades neurológicas, puede pensarse que la relación que se encuentra es únicamente debida al azar, que la enfermedad neurológica precipita el TOC de forma inespecífica, o que la enfermedad neurológica causa el TOC por los mismos mecanismos que desencadenan el TOC convencional. La naturaleza transversal y correlacional de la mayoría de las investigaciones actuales en este área no sirven para poner en claro si la enfermedad neurológica ha precipitado o causado tales síntomas (Berrios, 1995).

Se han realizado varios estudios tratando de hallar signos o síntomas de origen neurológico en pacientes diagnosticados de TOC primario. Hollander y cols (1990) han encontrado signos neurológicos leves anómalos en 41 pacientes adultos con TOC sugerentes de disfunción del SNC, frente a 20 sujetos normales. Estos trastornos se refieren a la coordinación motora fina, movimientos involuntarios y en espejo y alteración de la función visuoespacial.

Hymas y cols. (1991) han observado en 17 de 59 pacientes con TOC la presencia de enlentecimiento significativo y otras anomalías neurológicas sutiles, como pérdida de la fluidez motora, vacilaciones en el inicio de los movimientos de las extremidades, anomalías en el lenguaje y en la marcha, movimientos repetitivos complejos y tics.

Se han estudiado también otros procesos neurológicos con respecto a una posible asociación con el TOC. Swedo y cols. (1989b) informaron sobre una "elevada prevalencia" del TOC en la corea de Sydenham. Bihari y cols. administraron el cuestionario de Maudsley sobre el TOC a 21 pacientes con blefaroespasmo y 19 controles normales encontrando en los primeros puntuaciones significativamente más altas. Cummings y Cunningham (1992) sugirieron la posible relación del TOC con la enfermedad de Huntington. Martin y cols (1993) combatieron esta opinión concluyendo que las áreas cerebrales responsables de la disfunción cognoscitiva en la enfermedad de Huntington son probablemente diferentes de las que podrían guardar relación con el TOC. Denckla (1988) ha observado un porcentaje de tics y/o movimientos coreiformes mayor de lo esperado en pacientes con TOC, sugiriendo una posible alteración en los ganglios basales.

Finalmente mencionar el trabajo de Berthier y cols. (1996) publicado recientemente. Estos autores estudiaron 13 pacientes que desarrollaron un TOC a causa de una lesión cerebral focal y los compararon con pacientes diagnosticados de TOC idiopático. Estudiaron la gravedad de los síntomas, el cuadro clínico y las diferencias de realización de test neuropsicológicos en cada uno de los grupos comparados con sujetos normales. Los dos grupos de pacientes con TOC mostraron las mismas características clínicas, gravedad de la psicopatología y perfil de alteraciones neuropsicológicas. Comparados con los sujetos normales los pacientes con TOC mostraron déficit cognitivos que afectaban a la atención, a la función intelectual, a la memoria, al recuerdo de palabras, y ha funciones motoras y de ejecución. Ocho de los trece pacientes con TOC adquirido mostraron alteración en la exploración neurológica, mientras que en el grupo con TOC idiopático solo se encontraron alteraciones neurológicas en 3 de los 13 pacientes. Los autores sugieren que el TOC adquirido e idiopático comparten una patofisiología común y que el daño estructural en zonas específicas de los circuitos fronto-límbicos-subcorticales pueden jugar un importante papel en la patogénesis del TOC adquirido.

8. NEUROQUÍMICA

Como ya se ha señalado, las hipótesis neuroquímicas se inician en 1977 con la propuesta por parte de Yaryura-Tobías, del déficit serotoninérgico que relaciona los trastornos obsesivos con una disminución de la serotonina. Aunque en la actualidad la serotonina ocupa el lugar más importante dentro de las teorías fisiopatogénicas del TOC, se están estudiando también el papel de otros neurotransmisores como la noradrenalina o la dopamina en este trastorno (Vallejo, 1995).

8a. SEROTONINA (5-HT).

La serotonina es una amina biógena perteneciente al grupo de las indolaminas. A raíz de su descubrimiento en cerebro de mamíferos (Amin y cols., 1954) se consideró la posibilidad de que pudiera actuar como neurotransmisor en el Sistema Nervioso Central (SNC). Hoy se sabe que la 5-HT cumple los requisitos exigibles a un compuesto químico para considerarlo como neurotransmisor cerebral.

Vías serotoninérgicas

La utilización de las técnicas bioquímicas de fluorescencia, así como de las mas recientes técnicas inmunocitológicas, ha permitido la visualización de las diferentes vías serotoninérgicas existentes en el SNC (Emerson, 1983). Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas están localizados exclusivamente en el tronco cerebral: en grupos existentes en el bulbo, protuberancia, y mesencéfalo. Las células que originan las terminales serotoninérgicas en el SNC se localizan fundamentalmente en los núcleos del rafe, un conjunto de núcleos cercanos a la línea media del tronco del encéfalo. Desde los grupos del bulbo se proyectan fibras nerviosas a la médula espinal. El cerebelo recibe inervación de grupos mesencefálicos y posiblemente también de algún grupo de células de la protuberancia.

Las fibras serotoninérgicas ascendentes se pueden dividir en tres apartados: una vía medial que arranca del rafe protuberencial y mesencefálico y que inerva principalmente el hipotálamo y el área preóptica; una vía lateral que parte del rafe mesencefálico y que inerva fundamentalmente las áreas corticales; y una vía más lateral que arranca de los mismos núcleos mesencefálicos y que inerva el sistema motor extrapiramidal (Azmitia y Segal, 1978). En las células del rafe se

localizan junto a la serotonina otros neurotransmisores como el GABA, la sustancia P, ciertas encefalinas o el TRH, que pueden liberarse a la vez que la 5-HT.

Molliver (1987) muestra una inervación de los somas neuronales en los núcleos del rafe en función de la inervación de diferentes regiones cerebrales: las proyecciones ascendentes desde las neuronas del rafe medial llegan preferentemente al hipocampo y al septum, y tienen una morfología dendrítica característica (Tork, 1990). Se ha encontrado un sistema serotoninérgico dual inervando diferentes zonas cerebrales. Las fibras D parten del núcleo dorsal del rafe, muestran una morfología dendrítica caracterizada por finos botones sinápticos. En condiciones normales, establece pocos contactos sinápticos. El rafe dorsal proyecta más densamente al estriado. Las fibras M se originan en el núcleo medial del rafe, tiene gruesos botones sinápticos, formando cortas y delgadas ramificaciones que establecen muchas sinápsis. Los dos sistemas probablemente coexisten en todas las áreas cerebrales, pero en diferentes porcentajes, por ejemplo el estriado recibe sobre todo fibras D, mientras que el giro dentado recibe una alta concentración de fibras M (Tork, 1990)

El estriado tiene una inervación serotoninérgica particularmente densa (Tork, 1990). Las terminaciones de las células del rafe dorsal a la corteza se asocian con receptores 5HT-2. Es posible que diferentes proyecciones anatómicas se relacionen con los subtipos de receptores (Cowen, 1991).

Receptores serotoninérgicos

Existen múltiples receptores para este neurotransmisor, con diferentes acciones neurofisiológicas y distribución anatómica. Para entender la posible coherencia entre las teorías neuroanatómicas y frontoestriadas con las hipótesis serotoninérgicas, debemos hacer referencia a estas vías de transmisión y a la distribución de los receptores.

En el SNC se postularon inicialmente dos subtipos diferentes de lugares de reconocimiento para 5-HT, los denominados receptores 5-HT_1 y 5-HT_2 (Peroutka y Snyder, 1979). Posteriormente se conocieron otros subtipos para el receptor 5-HT_1 : 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, y 5-HT_{1D} (Peroutka, 1988).

En cuanto a la localización y propiedades funcionales de los receptores se puede considerar la siguiente clasificación:

5-HT_1: Dentro de este grupo se encuentran:

- 5-HT_{1A}, que se trata de un autorreceptor somatodendrítico, y, en las regiones terminales postsináptico, en cuya localización actúa como los tipo B. Los agonistas de este receptor inhiben la excitabilidad neuronal de las neuronas del rafe. Se ha encontrado en los núcleos del rafe y en el hipocampo. Harrington y cols. (1992) añaden que también se localiza densamente en el cortex frontal, septum lateral y médula espinal, sin que se haya podido marcar en los ganglios basales ni en el cerebelo. Drevets y Raichle (1992) describen como la hiperpolarización de este receptor tiene efectos hiperpolarizantes de la membrana postsináptica, y que ciertos tricíclicos y la terapia electroconvulsiva incrementan la neurotransmisión por esta vía, por lo que el balance entre este receptor y otros serotoninérgicos (sobre todo el 5-HT_2) contribuiría a la patogenia y terapéutica de ciertos trastornos psiquiátricos.
- 5- HT_{1B} es un autorreceptor terminal en roedores, que actúa inhibiendo la liberación de 5-HT. Se ha hallado en el subiculum, pálido, sustancia negra.
- 5-HT_{1C}: Se ha localizado en el plexo coroideo, cortex y regiones subcorticales (Harrington y cols., 1992), incluyendo el estriado, la amígdala, el septum, el pálido, y la sustancia negra (Palacios, 1990). Hay una alta densidad de estos receptores en las células piramidales del hipocampo, en las regiones CA1, CA2 y CA3. Partiendo de la distribución del RNAm de este receptor se ha hipotetizado que podría jugar un papel en la modulación de la neurotransmisión monoaminérgica central, en la elaboración de la información sensorial, y en la percepción nociceptiva (Harrington y cols., 1992)
- 5-HT_{1D} Es un autorreceptor terminal en el hombre. Podría estar implicado en la regulación de la transmisión dopaminérgica. Se encuentra distribuido densamente en los ganglios basales, sobre todo sustancia negra y pálido, y también en el neocortex (Harrington y cols. 1992).
- 5-HT_2: Son receptores postsinápticos, abundantes en áreas frontales e hipocampo. Se halla en menor concentración en el caudado, putamen, cuerpos mamilares, accumbens y gyrus dentado ventral, regiones de la amígdala e hipotálamo. Cowen (1991) informa que algunos tricíclicos, como la imipramina y la amitriptilina son antagonistas efectivos en este receptor y que la mianserina lo es también en los 5-HT_2 y en los 5-HT_{1C}.
- 5-HT_3: Se han hallado en el núcleo del tracto solitario, en regiones límbicas (corteza

entorrinal, hipocampo y amígdala) y otros lugares del SNC (hipotálamo caudal, neocortex, cerebelo). Aún no se conocen datos que confirmen la existencia de subtipos en estos receptores. Según Cowen (1991) estos receptores podrían estar implicados en refuerzos conductuales, o al menos en la "recompensa" que facilitaría la dependencia de ciertas sustancias psicotrópicas. Este mismo autor informa de su capacidad para inhibir la liberación de acetilcolina.

- 5-HT_4: Aún no se ha podido marcar con fiabilidad su localización cerebral (Harrington y cols., 1992). Se identificó originalmente en estudios funcionales (Dumuis y cols., 1989) y más tarde por unión a radioligandos (Grossman y cols., 1993). Ha sido clonado recientemente, sin embargo no se ha podido liberar su secuencia (Gerald y cols., 1994)

Los datos que tenemos sobre los receptores de la serotonina están basados en buena medida en experimentación animal, por lo que su extrapolación al ser humano plantea dificultades.

Dentro del grupo de los 5-HT_1 , el llamado 5-HT_{1B} para la rata, recibe el nombre de 5-HT_{1Db} en el ser humano y otras especies. La diferente nomenclatura viene dada por las diferentes afinidades en la unión a fármacos (Hoyer y cols., 1994; Hamblin y cols., 1992). Además de los subtipos expuestos arriba, se conocen el 5-HT_{1E} y el 5-HT_{1F} (Lewi & Moereels, 1994). Todos los receptores 5-HT_1 están acoplados negativamente a la adenilatociclasa, de forma que su activación inhibe la formación de la adenilatociclasa. (Leysen y cols., 1996)

El grupo de receptores 5-HT_2 se ha subclasificado en 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Los receptores de este grupo están ligados a la fosfolipasa C. La estimulación de estos receptores resulta en un aumento en la formación de inositol fosfatos. El 5-HT_3 es un receptor no ligado a la proteína G, esta ligado a un canal iónico que permite el paso de cationes monovalentes.

Se han identificado otros subtipos de receptores 5-HT acoplados a la proteína G: 5-HT_4, 5-HT_5 y 5-HT_7. Los receptores 5-HT_4, 5-HT_6 y 5-HT_7 se acoplan positivamente a la adenilatociclasa, al estimularlos aumenta el nivel de AMP_c (Leysen y cols., 1996). En ratas se han identificado dos tipos de receptores 5-HT_5, el 5-HT_{5A} y el 5-HT_{5B}. En humanos sólo se ha detectado el 5-HT_{5A} (Rees y cols., 1995)

Hipótesis serotoninérgica.

En la actualidad tres líneas de estudio apoyan la hipótesis serotoninérgica en los trastornos

obsesivos (Barr y cols., 1992): a) la respuesta a los fármacos; b) marcadores periféricos de función serotoninérgica ; y c) estudios de manipulación farmacológica.

- Respuesta farmacológica: Existe una sólida evidencia de que sólo los antidepresivos que son potentes inhibidores de la recaptación de serotonina son eficaces y específicos en el tratamiento del TOC (The Clomipramine Collaborative Study Group, 1991; Jenike, Hyman & Baer, 1990; Price y cols., 1987). En el caso de la clorimipramina, una serie de datos refuerzan la hipótesis de que su acción antiobsesiva es mediada por su acción sobre vías serotoninérgicas: en pacientes con elevado 5-HIAA en LCR la respuesta a clorimipramina es más potente (Thoren y cols., 1980; Flament y cols., 1987), la respuesta a la clorimipramina en TO se produce sobre todo en enfermos con altos niveles plaquetarios de serotonina que disminuyen en el curso del tratamiento (Flament y cols., 1987). Los síntomas obsesivos que mejoran con la acción de la clorimipramina reaparecen con la administración de metergolina (antagonista serotoninérgico) (Benkelfat y cols., 1989).

El mecanismo de acción preciso de estos fármacos no está aún muy claro. La acción terapéutica no puede remitirse únicamente al bloqueo en la recaptación de serotonina, ya que este ocurre en los primeros minutos tras la administración del fármaco, y la acción clínica acontece varias semanas más tarde (Winslow & Insel, 1990). Se ha especulado sobre el que el retraso en la respuesta terapéutica se pudiera producir por un mecanismo, todavía no totalmente conocido, que actuaría a largo plazo. Otra posibilidad está en relación con una respuesta clínica dependiente de los cambios compensatorios que se producen en las neuronas pre o postsinápticas tras la administración crónica del fármaco (Insel y Winslow, 1992). En esta línea encajarían los hallazgos de la down-regulation de los receptores de 5-HT_2 que se producen tras la administración prolongada del fármaco, de forma que la inhibición prolongada de la recaptación de serotonina actuaría disminuyendo la transmisión serotoninérgica (Zohar y cols., 1990). Se ha señalado así mismo, que un incremento prolongado de 5-HT por tratamiento antidepresivo provoca una disminución en la respuesta postsináptica en el neocortex, con la consiguiente disminución en la neurotransmisión serotoninérgica (Peroutka y Snyder, 1981), en tanto que otras áreas como el hipocampo, se vuelven más respondedoras tras la administración crónica de antidepresivos (Blier y cols., 1987).

Pudiera ser que el mecanismo de acción de estos fármacos no estuviera relacionado con la

patogénesis del trastorno, de forma que la modificación de un sistema serotoninérgico funcionalmente intacto serviría para modificar anormalidades de otro sistema neurotransmisor (Barr y cols., 1992).

- Marcadores Periféricos de la función serotoninérgica. Los estudios de serotonina en sangre han mostrado resultados inconsistentes (Yaryura-Tobias & Bhagavan, 1977; Flament y cols., 1987). Las investigaciones en líquido cefalorraquídeo (LCR) ofrecen resultados más prometedores, habiéndose encontrado altas concentraciones del metabolito de la serotonina (5-H1AA) en pacientes afectos de TOC (Insel y cols., 1985; Kruesi y cols., 1990). Otros autores no han encontrado esta elevación (Lydiard y cols., 1990; Altemus y cols., 1992) La disminución en la sintomatología obsesiva se ha correlacionado con una disminución de los niveles de 5-H1AA en LCR, implicando la inhibición de la recaptación en el mecanismo antiobsesivo (Thoren y cols., 1980b). Se ha señalado una correlación entre los niveles elevados de 5-H1AA en LCR y la respuesta a la clorimipramina (Thoren y cols., 1980; Flament y cols., 1987; Swedo y cols., 1992a). La interpretación del significado de 5-H1AA en LCR es muy compleja, por lo que no podemos extraer conclusiones firmes de estos trabajos (Insel & Winslow, 1990). Los niveles que expresan la actividad de la serotonina a nivel plaquetario, plasmático o espinal son independientes y no suelen correlacionarse, reflejan diferentes funciones y vías y se regulan por distintos mecanismos, por lo que no se puede establecer con precisión el papel exacto de la serotonina a partir de estos datos.

Algunos resultados de los estudios expuestos pueden quedar desvirtuados al no controlar la posible coexistencia de un trastorno depresivo sobreañadido, de forma que estas alteraciones reflejaran en realidad una patología del humor.

Las posibles disfunciones de 5-HT detectadas a este nivel pueden expresar problemas primarios serotoninérgicos, reflejar anomalías en las vías serotoninérgicas, como expresión de un trastorno bioquímico global que implica otros sistemas de neurotransmisión, o corresponder a un sistema de 5-HT intacto que se disrregula para compensar otras anomalías bioquímicas (Vallejo, 1995).

Manipulación farmacológica de la serotonina. Zohar y cols. (1987b) han investigado los efectos endocrinos y en la conducta tras la administración de agonistas serotoninérgicos (m-

clorofenilpiperacina [mCPP]) a pacientes no tratados con TOC. Los agonistas son sustancias que provocan una respuesta directa y medible al interactuar con los receptores serotoninérgicos. El mCPP es un metabolito del trazodone que actúa a nivel de receptores presinápticos de la serotonina, sobre todo 5-HT_{1c}, provocando en seres humanos aumento en la temperatura, la prolactinemia, la cortisolemia, y cambios conductuales en algunos casos (Murphy y cols., 1989; Zohar y Kindler, 1992). En el estudio mencionado se observó, que en relación a sujetos sanos, los pacientes con TOC no tratados se mostraron, tras la administración de mCPP y no con placebo, mas ansiosos, deprimidos, desconfiados, con pensamientos extraños y sensación de irrealidad o extrañeza. Los pacientes experimentaron una exacerbación de la sintomatología. En un estudio de seguimiento se administró mCPP y placebo a pacientes antes y después del tratamiento con clorimipramina (Zohar y cols., 1988). La readministración de mCPP después de 4 meses de tratamiento con clorimipramina no aumentó de forma significativa los síntomas obsesivos y la ansiedad. Benkelfat y cols.(1989) observaron que los cambios provocados por mCPP podrían ser reversibles con un antagonista de los receptores de la serotonina como la metergolina. Otros autores observan también un aumento en los síntomas obsesivos y la ansiedad tras la administración de mCPP (Hollander y cols., 1988; 1992; Pigott y cols., 1991). En otros estudios, sin embargo, no se observó ningún cambio clínico (Charney y cols., 1988). Los estudios sobre el aumento de prolactina y cortisol tras la administración de mCPP son también contradictorios (Hollander y cols., 1992; Zohar y cols., 1987a; Charney y cols., 1988).

El trabajo inicial de Zohar y cols. (1987a), parecía indicar que si los síntomas empeoraban al aumentar la función serotoninérgica, la situación basal del paciente podría ser de hiperactividad en el sistema 5-HT (Vallejo, 1995). Los estudios de estimulación con mCPP a pacientes tras someterse a tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina parece reforzar la hipótesis de la hipersensibilidad serotoninérgica basal (Zohar y cols., 1988; Hollander y cols., 1991). A pesar de estos resultados no se puede olvidar que algunos autores no encuentran en los pacientes con TOC los cambios clínicos descritos tras la administración de mCPP (Charney y cols., 1988).

Se han llevado a cabo estudios con otras sustancias para estudiar las hipótesis serotoninérgicas desde la modificación del funcionalismo de la 5-HT. Se han utilizado agonistas como MK-212 (Bastani y cols., 1990), Ipsapirona (Lesch y cols., 1991), fenfuramina (Hollander y cols., 1992;

McBride y cols., 1992; Hewlett y cols., 1992; Lucey y cols., 1992, 1993). En estos estudios se valoran las respuestas neuroendocrinas de los enfermos a estas sustancias en comparación con controles normales. Sin embargo los resultados no son siempre concordantes por lo que es difícil extraer conclusiones.

La estimulación con triptófano, precursor de la serotonina, no produce incrementos en la prolactina, cortisol y hormona de crecimiento diferentes entre pacientes y sanos (Charney y cols., 1988) La depleción de triptófano mediante una dieta pobre en esta sustancia no produce cambios clínicos en pacientes obsesivos (Delgado y cols., 1988) y su depleción en pacientes en tratamiento con fluvoxamina no empeora los síntomas (Delgado y cols., 1989). Estos datos contradicen la hipótesis de la alteración de la función presináptica de 5-HT en pacientes obsesivos.

La hipersensibilidad clínica y la hiposensibilidad neuroendocrina que se desprende de la estimulación del sistema 5-HT en algunos trabajos pudieran caracterizar algún tipo de disfunción serotoninérgica mediada por diferentes subtipos de receptor 5-HT (Zohar y Kindler, 1992). Esta disfunción podría ser primaria, adaptativa o compensatoria de anomalías en otros sistemas de neurotransmisión.

No es posible explicar la fisiopatología de este trastorno por los datos disponibles de disrregulación serotoninérgica, por lo que habrá que considerar otros sistemas de neurotransmisión, como el de la noradrenalina y la dopamina.

8b. NORADRENALINA (NE)

Hay pocos indicios de la participación de este neurotransmisor en la etiopatogenia del TOC. Los antidepresivos de acción noradrenérgica predominante, como la nortriptilina (Thoren y cols., 1980) y la desimipramina (Insel y cols., 1985; Leonard y cols., 1989) tienen muy poca actividad antiobsesiva. La dismetilclomipramina, metabolito de la clomipramina con acción sobre la NE, actúa sobre la depresión, pero no parece tener actividad antiobsesiva (Insel y cols., 1983a).

La determinación de metabolitos de la NE tampoco apoya la participación del sistema noradrenérgico. Por ejemplo, los niveles de MHPG basales en pacientes obsesivos son similares a los niveles en controles normales (Thoren y cols., 1980; Lee y cols., 1990; Benkelfat y cols.,

1991; Altemus y cols., 1992; Swedo y cols., 1992). En el trabajo de Swedo y cols. (1992) el MHPG en LCR se correlacionaba con las escalas de ansiedad.

Hollander y cols. (1988) observaron que la clonidina (agonista NE) administrada por vía intravenosa en dosis única producía una reducción importante de los síntomas obsesivos. El mismo grupo confirmó los resultados en un estudio posterior (Hollander, 1991). Lee y cols. (1991) no confirman los efectos antiobsesivos de la clonidina.

Algunos autores han estudiado la respuesta de la GH a la clonidina siendo los resultados contradictorios entre los diferentes estudios (Siever y cols., 1983; Lee y cols., 1990; Hollander y cols., 1991b).

Se ha utilizado también la yohimbina (antagonista de los receptores α_2 presinápticos que incrementa la liberación sináptica de NE) sin que se hallaran aumentos de MHPG o cambios clínicos significativos en pacientes afectos de TOC frente a controles (Rasmussen y cols., 1987). El lactato sódico y la cafeína que son agentes provocadores de crisis de angustia en pacientes angustiados por un mecanismo noradrenérgico, no producen, sin embargo, estos ataques en pacientes obsesivos (Gorman y cols., 1985; Barr y cols., 1992).

En estudios con psicoestimulantes, p. ej. D-anfetamina, los resultados ofrecen un apoyo solo parcial a la hipótesis noradrenérgica (Insel y cols., 1983b; Joffe y Swinson, 1987; Joffe y cols., 1991).

8c. DOPAMINA (DA)

Fisiología

Hasta hace pocos años se consideraba la existencia de dos vías dopaminérgicas: una de ellas partía de la sustancia negra e iba dirigida hacia los ganglios de la base, y la otra iba destinada a áreas límbicas y neocorticales y partía del tegmento ventral. Experimentos con trazadores retrógrados (Fallon, 1988) muestran que la organización topográfica es algo diferente: los dos principales tractos, el nigroestriado y el mesolímbico, parten de neuronas situadas en ambas áreas para cada una de las vías, con una cierta organización en el sentido de que las neuronas situadas más ventralmente proporcionan axones para las estructuras subcorticales más dorsales, como el caudado, el putamen y el septum, y las más dorsales dan origen a la vía que llega a las estructuras corticales o ventrales subcorticales, como la amígdala, con cierto grado de

solapamiento.

En cuanto a los receptores, los dos subtipos tradicionalmente descritos, el D1 y el D2, tienen una distribución algo diferente en las estructuras cerebrales: el D2 es más abundante en los ganglios de la base, aunque también se encuentra en otras regiones como la límbica, y el D1 se presenta con mayor densidad en la corteza prefrontal y en la amígdala (Drevets y Raichle, 1992). El D1 está ligado a la estimulación de la adenilciclasa y el D2 a su inhibición. A estos subtipos se han añadido dos subtipos más, el D3 y el D4 (Martres y cols., 1992), abundantes particularmente en el sistema límbico.

No conocemos datos sobre intentos de analizar el estado de los receptores para la dopamina en el TOC. Gelerenter y cols.(1990) descarta realizando un estudio genético, que el trastorno de Gilles de la Tourette, que se asocia con frecuencia al TOC, pueda estar ligado al receptor D2. No hace referencia a si los pacientes padecían o no un TOC asociado.

Hipótesis dopaminérgica

Goodman y cols. (1990) han aportado datos que señalan una posible participación de la dopamina en el TOC: a) el aumento de la transmisión dopaminérgica (por anfetaminas, bromocriptina, apomorfna, L-dopa) produce estereotipias en animales; b) se aprecia una relación de los síntomas obsesivos con determinadas enfermedades neurológicas que conllevan lesión de las vías dopaminérgicas (encefalitis de *Von Economo* y síndrome de Gilles de la Tourette) c) la D-anfetamina mejora la sintomatología obsesiva según algún estudio (Insel y cols., 1983b), d) McDougle y cols. (1990) publicaron un estudio en el que la asociación de neurolépticos y fluvoxamina fue eficaz en pacientes con obsesivos con tics y personalidades esquizoides, resistentes al tratamiento con antidepresivos. Rosse y cols.(1993) han descrito conductas compulsivas que aparecen asociadas al consumo de cocaína no explicables únicamente por la abstinencia, que podrían relacionarse con el estímulo dopaminérgico inducido por esta droga.

El grupo de Goodman (Goodman y cols., 1990, 1992) sugiere la posibilidad de interacción entre los sistemas de 5-HT y DA, de forma que las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe podrían ejercer una acción inhibidora en las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio, de forma que las hipótesis neuroanatómicas del TOC que implican el circuito orbito-frontal serían

compatibles con las hipótesis neuroquímicas que implican la 5-HT y la DA, ya que los ganglios basales reciben rica inervación serotoninérgica y contienen fibras dopaminérgicas.

Pitman (1989) a partir de estudios animales sitúa en los ganglios basales la alteración básica del TOC, que sería una supuesta hiperactividad dopaminérgica del estriado.

La mayoría de los datos que avalan la teoría dopaminérgica han sido aportados por datos de estudios con animales, con las limitaciones que esto conlleva. Por otro lado no se ha encontrado alteración en los niveles de HVA, metabolito de la dopamina (Benkelfat y cols., 1991; Altemus y cols.,1992; Swedo y cols., 1992a). Los estudios de estimulación con psicoestimulantes (Insel y cols., 1983b; Joffe y Swinson, 1987; Joffe y cols.,1991; Lemus y cols.,1991) apuntan una posible participación de la DA, pero no permiten sacar conclusiones claras, ya que también inciden en otros sistemas de neurotransmisión. Además, los fármacos antipsicóticos que inciden específicamente en las vías de la DA no son eficaces en el TOC. Unicamente McDougle y cols. (1990) han sugerido que estos fármacos pueden tener un efecto positivo sobre un subgrupo de pacientes obsesivos, lo cual no puede generalizarse al resto.

9. NEUROPSICOLOGIA DE LOS TRASTORNOS OBSESIVO-COMPULSIVOS

El TOC es considerado en la actualidad como modelo de trastorno neuropsiquiátrico (Ko, S.M., 1996) Las investigaciones neuropsicológicas en el trastorno obsesivo-compulsivo se pueden dividir en cuatro áreas:

- Investigación sobre el funcionamiento intelectual global.
- Investigación sobre la función mnésica.
- Investigación sobre el funcionamiento del lóbulo frontal.

Hay también estudios caracterizados por la administración de test neuropsicológicos sin una clara base teórica. Muchos de los estudios publicados pueden ser calificados como "test psicométricos" más que como investigaciones neuropsicológicas..

9a. INTELIGENCIA. DIFERENCIAS HEMISFÉRICAS.

Previo a la utilización de los instrumentos de medida de forma extendida para evaluar el funcionamiento intelectual, los psiquiatras tenían la impresión de que los pacientes con un trastorno obsesivo tenían una inteligencia superior (Lewis, 1936). Posteriormente se publicaron estudios en los que se hallaba una ligera, pero consistente ventaja intelectual (Eysenck, 1947; Payne, 1960; Ingram, 1961). Sin embargo, estudios recientes utilizando las escalas de inteligencia de Wechsler en población adulta e infantil han encontrado diferencias muy pequeñas y sin significación estadística entre los enfermos con TOC y los sujetos controles (Flor-Henry y cols., 1979; Coryell, 1981; Insel y cols., 1983a; Keller, 1989).

Investigaciones neuropsicológicas recientes sobre función cognitiva en pacientes con TOC y en sujetos con sintomatología obsesiva clínicamente no relevante ponen en duda los anteriores hallazgos sobre una posible superioridad intelectual en sujetos obsesivos, de hecho encuentran algunos déficit específicos, sugiriendo niveles inferiores más que superiores de funcionamiento intelectual global (Head, Bolton & Hymas,1989; Sher, Frost & Otto, 1983; Sher, Mann & Frost, 1984; Sher y cols., 1989; Boone y cols., 1991; Christensen y cols., 1992; Zielinski, Taylor & Juzwin, 1991).

En los estudios en los que se administró las escalas completas para evaluar el coeficiente

intelectual (CI) (Wechsler, 1955; Wechsler, 1981), el CI verbal resultó ser normal en los pacientes obsesivos obteniendo en general peor rendimiento en los test manipulativos. Algunos autores atribuyen este bajo rendimiento de los pacientes con TOC en la ejecución de los test manipulativos a la sintomatología depresiva acompañante (Boone y cols., 1991; Keller, 1989). Estos resultados sugieren alteraciones en el hemisferio derecho, sin embargo otros factores podrían explicar las dificultades en los test. Por ejemplo, la mayor parte de los test manipulativos exigen que su realización se haga en un tiempo limitado, de forma que en el TOC la ejecución del test podría verse interferida, por lo que algunos autores denominan como "lentitud obsesiva", que puede interferir con la realización de estos test (Rachman & Hodgson, 1980). No sería prudente inferir un daño en el hemisferio derecho sólo por el resultado en estos test considerados de forma aislada.

Los test utilizados para evaluar el funcionamiento intelectual global, en los que es necesario utilizar la habilidad visuoespacial también ofrecen problemas para estos pacientes. Flor-Henry y cols. (1979) y Zielinski, Taylor & Juzwin, (1991) usando las matrices de Raven han encontrado diferencias significativas entre los individuos con TOC y los sujetos controles. Insel y cols. (1983a) no encontraron diferencias en el rendimiento de 18 pacientes con TOC y sujetos normales en el Halstead-Reitan Battery.

Las inconsistencias en estos primeros estudios sobre las alteraciones neuropsicológicas en pacientes con TOC pueden ser explicadas por la heterogeneidad de este trastorno. Es posible que la neurosis obsesiva represente el punto final de un continuum del espectro de los trastornos obsesivo-compulsivos, y que los pacientes con más datos de alteración biológica, por ejemplo historia familiar de TOC (Boone et al, 1991), tengan también más alteraciones neuropsicológicas. Es posible que ciertas manifestaciones del TOC se asocien a menos daño intelectual que otras. Arts y cols. (1993) encontró que individuos con obsesiones y compulsiones eran más inteligentes que aquellos que únicamente presentaban obsesiones.

9b. ALTERACIONES EN LA MEMORIA.

La hipótesis mnésica sugiere que las dudas obsesivas pueden estar estrechamente relacionadas con una alteración de la memoria. En los últimos 10 años esta hipótesis ha motivado la realización de diversos trabajos utilizando diferentes baterías de test con la idea de precisar y argumentar esta alteración.

Antes de referirme a los estudios sobre memoria y TOC expondré brevemente el modelo de memoria operativa presentado por Baddeley y Hitch (1974) en el que intentaban describir sus procesos y funciones. Los tres componentes descritos en la memoria a corto plazo me parecen especialmente útiles en relación a distintas alteraciones que se han hallado en el TOC en los estudios mencionados a continuación.

A partir del trabajo de Hitch (1974), Baddeley (1988, 1992) ha propuesto su concepción de la memoria a corto plazo como una suerte de memoria de trabajo y más precisamente como una colección de subsistemas disociables involucrados en cuanto a coordinar y almacenar temporalmente tanto la información relacionada con el lenguaje como la visuoespacial en curso en el momento presente (Barraquer i Bordas, 1992). La información es retenida durante un periodo de aproximadamente 4 a 5 minutos. La información no es únicamente retenida, sino también elaborada. La memoria de trabajo se describe como dividida en tres subsistemas: el sistema ejecutivo central y dos sistemas subordinados, el asa articulatoria y el camino de diseño visuoespacial (Barraquer i Bordas, 1992).

Baddeley (1988) afirma que el sistema ejecutivo central "se considera con íntegra información procedente tanto de los sirvientes como de la memoria a largo plazo y que juega un importante papel en la planificación y control de la memoria". Las operaciones de este sistema estarían entroncados en el ámbito de la atención y guardarían relación con el papel de los lóbulos frontales . Actuaría como un supervisor seleccionando estrategias e integrando información de diferentes orígenes.

Baddeley y su grupo (1986) adoptaron el modelo atencional propuesto por Norman y Shallice (1980) aplicándolo al sistema ejecutivo central. Estos autores propusieron un modelo de control atencional en el seno de la trama de la acción en curso. Diferentes planes se pueden llevar a cabo a la vez, discurriendo paralelamente. En ocasiones estos planes pueden entrar en

conflicto. Los autores proponen un procesador automático que aportaría preferencia a uno de los esquemas en conflicto en un momento determinado sobre la base de las prioridades previas y las contingencias del ambiente. No obstante podemos sobrepasar la acción automática y focalizar conscientemente nuestra atención en otra dirección. Propusieron entonces un "sistema atencional supervisor" (SAS) al servicio de esta función. Solo se recurre a este sistema en determinadas situaciones, ya que su capacidad es limitada. Se recurre a él cuando hay que planear y tomar decisiones, ante tareas nuevas o escasamente aprendidas. Se ha sugerido también la relación del SAS y los lóbulos frontales aunque no se ha precisado esta hipótesis (Barraquer i Bordas, 1992).

El asa articulatoria sería responsable de la retención activa de la información basada en el lenguaje. Utiliza el lenguaje subvocal para mantener la información en la conciencia el tiempo deseado.

La vía visuoespacial se trataría del sistema empleado por la persona en la creación, mantenimiento y manipulación de imágenes visuales.

Estamos de acuerdo con la crítica realizada al modelo por Ruiz Vargas (1991). Este autor admite la necesidad de un subsistema cognitivo que mantenga temporalmente la información y que coordine su procesamiento mientras ejecuta tareas cognitivas complejas, pero pone en duda el que este subsistema sea un sistema de memoria. Postula mas bien la existencia de un "subsistema cognitivo de trabajo". Dentro de esta conceptualización de las capacidades descritas previamente como formando parte de un sistema cognitivo de trabajo, creemos que deberían enmarcarse muchas de las alteraciones encontradas en el TOC en algunos de los estudios descritos a continuación.

Se han publicado distintos trabajos en los que se observa una alteración en las capacidades mnésicas visuoespaciales, tanto en lo que se refiere a este sistema subordinado que podría parte de este "subsistema cognitivo de trabajo", como en la memoria visuoespacial a largo plazo en pacientes diagnosticados de TOC.

Se ha hipotetizado también una alteración en el "sistema ejecutivo frontal". Es bien conocida en la clínica la dificultad que con frecuencia estos pacientes expresan a la hora de planificar y tomar decisiones, sobre todo cuando son requeridas en un corto espacio de tiempo y requieren probablemente la puesta en marcha del SAS descrito previamente.

En lo referido a las déficits observados en la memoria visuoespacial a corto y largo plazo merece la pena destacar los trabajos expuestos a continuación.

Martinot y cols. (1990) estudiaron un grupo de 14 pacientes internados y 17 sujetos normales. Todos los pacientes cumplían criterios diagnósticos de TOC según la DSM-III (APA, 1980) evaluados por tres psiquiatras. Todos los pacientes puntuaron por encima de 10 en "Compulsive Activity Checklist" (Marks y cols., 1977). Los criterios de exclusión fueron el diagnóstico de depresión mayor, adición a alcohol o drogas, terapia electroconvulsiva en los 6 meses previos o la presencia de alguna patología en el scanner cerebral. Diez pacientes fueron medicados en el momento del estudio recibiendo clorimipramina (n=3), trazodona (n=1), y/o benzodiacepinas (n=6) o neurolépticos (n=3). La memoria se evaluó utilizando la figura compleja de Rey - Ostereith (Rey, 1941; Ostereith, 1944), un test diseñado para evaluar la capacidad perceptual organizativa y la memoria visual de pacientes con daño cerebral. Los pacientes con TOC realizaron significativamente peor esta prueba que los controles sugiriendo una alteración en el funcionamiento mnésico no verbal a corto plazo, en lo que se refiere a la capacidad para recordar. Estos déficit podrían, no obstante, ser atribuidos a los efectos de la medicación. No se encuentran ninguna correlación entre la severidad del cuadro clínico y el resultado de los test neuropsicológicos. Los resultados de este estudio hay que interpretarlos con cautela ya que los sujetos participantes recibían medicación psiquiátrica en el momento del estudio, lo que podría condicionar el rendimiento en los test.

En un trabajo previo, Cox, Fedio & Rapoport (1989) realizaron una batería de test a 42 pacientes obsesivos y a 35 controles normales. Excluyeron los pacientes que tuvieran una bajo coeficiente intelectual, psicosis o depresión primaria, pero no secundaria. No hacen referencia a si los pacientes estaban o no medicados. Observaron al igual que Martinot y cols. (1990) diferencias significativas en la realización de la figura compleja de Rey-Ostereith. No hallaron correlación entre estas alteraciones y los síntomas clínicos incluyendo las alteraciones del ánimo.

Hollander y cols. (1990) estudiaron 41 pacientes libres de medicación y 20 controles normales y encontraron mas "signos neurológicos menores" en pacientes con TOC, entre los que se incluía la función visuoespacial. Estos "signos neurológicos menores se correlacionaron con la gravedad de las obsesiones y no lo hicieron con las alteraciones del ánimo.

Se encontró también correlación entre el número total de signos neurológicos menores y el número de errores en el "Benton Retention Tests", una medida sensible al funcionamiento de la memoria visual a corto plazo (Benton, 1955), relacionada probablemente con uno de los subsistemas descritos en la memoria de trabajo. En un estudio posterior (1993) estos mismos autores observaron que, tanto en la enfermedad de Parkinson como en el TOC, los pacientes presentaban malos resultados en los ejercicios de construcción visual, pero no en los de memoria inmediata ni en los de concentrar la atención; los autores llegaron a la conclusión de que esta disociación apoyaba la afectación de los ganglios basales.

Boone y cols. (1991) seleccionaron para su estudio 20 pacientes con TOC y sin síntomas depresivos[puntuación menor a 14 en la escala de Hamilton (1960)], frente a 16 controles normales. Los pacientes no habían tomado medicación durante al menos las 4 semanas previas al estudio. El grupo de pacientes puntuó significativamente peor en el porcentaje de retención de la figura compleja de Rey-Ostereith. Los pacientes con historia familiar de TOC realizaron significativamente peor que el grupo de enfermos sin historia familiar la copia de la figura compleja de Rey. También realizaron peor el WMS (Visual Reproduction Test) utilizado en la medición de la memoria inmediata. Los déficit en las habilidades visuoespaciales fueron evaluados también por el test de organización visual de Hooper (HVOT) (Hooper, 1958). Muchos de los ítems de este test se cree que son particularmente sensibles a las lesiones del lóbulo frontal (Lezak, 1983). Los pacientes con TOC puntuaron menos en este test que los sujetos normales. Así mismo se observó peor puntuación en pacientes con historia familiar de TOC frente a enfermos sin historia previa familiar. De nuevo la relación entre la severidad clínica y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas fue muy débil. Unicamente se encuentra significación estadística en la correlación entre la subescala de compulsiones de Y - Bocs y la realización del WMS Visual Reproduction Test.

Zielinski, Taylor & Juzwin (1991) compararon 21 pacientes diagnosticados de TOC con 21 sujetos normales de la misma edad, sexo, raza y educación. Se les pidió a los sujetos que evitaran tomar alcohol o medicación antihistamínica en las 48 horas previas a la prueba y que no tomaran café durante las tres horas previas. La situación clínica se evaluó mediante las "Compulsive Activity Checklist" (Philpott, 1975) y la MOCI (Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory). Como en un examen preliminar no se observó ninguna diferencia entre

los pacientes medicados (n=9) y no medicados, se hizo un grupo conjunto. Los test empleados y en los que se encontró diferencias estadísticamente significativas entre sanos y enfermos fueron: el test de figuras recurrentes de Kimura (1963), para evaluar memoria visual a corto plazo y los bloques de Corsi (Corsi, 1972) . Encontraron que los pacientes presentaban peores resultados en las pruebas sobre recuerdo visuoespacial, reconocimiento y secuencial; estos resultados fueron compatibles con déficit no verbales, quizá consecuencia de una disfunción en el hemisferio no dominante o en el funcionamiento de las estructuras subcorticales relacionadas con los procesos mnésicos. Como dato de interés los pacientes con TOC alcanzaron puntuaciones iguales a los normales en la mayoría de los ejercicios que evaluaban memoria verbal reciente y en las medidas de funcionamiento del lóbulo frontal. Ninguno de los pacientes cumplía criterios para el diagnóstico de depresión, aunque algunos presentaban sintomatología depresiva secundaria al TOC. Sin embargo el número de síntomas depresivos y la puntuación en las escalas de ansiedad no se correlacionaron con la realización de los test neuropsicológicos. Tampoco en este estudio se halló correlación entre las alteraciones en la realización de las pruebas y la gravedad clínica.

Christensen y cols. (1992) realizaron un estudio apoyándose en estudios neuropsicológicos previos en los que se encontró alteraciones cognitivos en pacientes con TOC relacionadas con disfunción frontal (Behar y cols., 1984; Cox y cols., 1989; Flor-Henry y cols., 1979; Harvey y cols., 1986), en el caudado (Cox y cols., 1989) y/o alteraciones en el hemisferio derecho (Behar y cols., 1984; Cox y cols., 1989; Insel y cols., 1983). Consideraron también los estudios que encuentran alteraciones en las pruebas de memoria que describiremos posteriormente (Reed, 1977; Sher y cols., 1983, 1984, 1989) y alteraciones en los test no verbales que incluyen cambios de criterio (Head y cols., 1989). Recogen también 2 estudios que encuentran alteraciones en el procesamiento visuoespacial y alteraciones en la memoria visuoespacial en pacientes con TOC (Boone y cols., 1991; Zielinski y cols., 1991). De esta forma examinan 18 sujetos no deprimidos diagnosticados de TOC y 18 sujetos normales considerando las siguientes áreas cognitivas: a) Habilidades verbales (relacionadas con el hemisferio izquierdo (WAIS Vocabulary, Comprehension and Similarities); b) habilidades visuoespaciales (hemisferio derecho predominantemente) [WAIS Block Design and Object Assembly]; c) memoria verbal reciente (lóbulo temporal izquierdo, área mesial) [WMS Logical

memory y la parte verbal del Continuous Paired Associates Test (CPAT-verbal)]; d) memoria reciente no verbal (lóbulo temporal derecho, área mesial) (WMS Visual Reproduction y CPAT-Designs] y e) función ejecutiva (prefrontal) [Booklet Category Test Sections I-IV, Porteus Maze Test, WCST, Controlled Oral Word Association Test and Design Fluency). Además los datos fueron recogidos de forma que se pudo evaluar la memoria inmediata verbal (mediante WMS Digit Span) e inmediata no verbal (Block-Tapping immediate span).

Encuentran una alteración en la memoria reciente no verbal, mientras que la puntuación en los test de memoria inmediata fue normal. No encuentran alteración en la memoria verbal reciente, ni en la inmediata. Sus resultados son consistentes con los de Boone y cols. (1991) y Zielinski y cols., (1991) que sugieren que las alteraciones en el TOC son específicas del material no verbal.

En un estudio reciente Aranowitz y cols. (en prensa) encontraron alteraciones en la memoria visuoespacial a corto plazo en 31 pacientes ambulatorios diagnosticados de TOC, comparados con 22 controles normales elegidos de la misma edad, sexo educación y nivel ocupacional. Utilizaron el "Benton Visual Retention Test (BVRT)(Benton, 1974), en el que se presentan una serie de figuras geométricamente complejas que han de ser reproducidas tras ser mostradas. Encontraron también diferencias con el "Information subtest" de la WAIS-R, una medida de la memoria a largo plazo. El resultado de los test no mostró ninguna relación con los síntomas. Dirson y cols. (1995) replican estos resultados encontrando alteraciones en la memoria visual reciente en 26 pacientes con TOC, con un normal funcionamiento de la memoria verbal.

Savage y cols. (1996) han publicado un estudio en el que examinan la memoria de reconocimiento y de recuerdo. Examinaron 20 pacientes con TOC que mostraron un retraso en recordar la información no verbal, aunque el reconocimiento fue normal. Interpretan los resultados como una evidencia preliminar de una posible alteración en la memoria utilizada para recuperar recuerdos no verbales.

Previamente a estos trabajos se publicaron otros estudios realizados en sujetos normales con síntomas aislados de tipo compulsivo o con personalidad anancástica. Los trabajos de investigación contemporáneos en el funcionamiento de la memoria y los problemas obsesivos comienzan con Sher, Frost y Otto (1983). Estos autores dividieron a una muestra de

estudiantes en varios grupos según su puntuación en MOCI (Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory) en sujetos con compulsiones de lavado y de comprobación (n=13), con compulsiones de comprobación pero no de lavado (n=13), con compulsiones de lavado y no de comprobación (n=13) y sin compulsiones (n=15). Proporcionaron a los sujetos 7 tareas separadas en el curso del experimento. Cuando completaron la última tarea se les pidió que las describieran brevemente. Los autores utilizaron el número de tareas recordadas como una medida de la "memory for actions", término traducido como "memoria para las acciones previas por Berrios (1995). Posteriormente estos autores reprodujeron estos resultados, demostrando la presencia de déficits en la memoria en sujetos comprobadores que no son considerados patológicos y en los que lo son aunque no reúnan criterios para el diagnóstico de TOC (Sher, Mann & Frost, 1984). Tras realizar 13 tareas los pacientes comprobadores mostraron menor capacidad para recordarlas que los no comprobadores, aunque no se halló relación lineal significativa entre la puntuación en las escalas para evaluar las comprobaciones y la dificultad para recordar. Además les realizaron a los sujetos test psicométricos usando la Weschler Memory Scale (WMS, 1945), la batería de test de memoria más usada en adultos y que permite obtener un "coeficiente de memoria" corregido por la edad que, en el estudio mencionado, resultó ser menor en pacientes comprobadores. Es obligado destacar que todos los sujetos puntuaron dentro de los límites normales. En el primer trabajo los autores no tuvieron en cuenta el estado afectivo y el nivel de ansiedad de los pacientes, mientras que en el 2º incluyeron una valoración del nivel de ansiedad (Spielberg y cols, 1980) y de depresión con la "Beck Depression Inventory" (BDI; Beck y cols., 1961). Encontraron que las diferencias no podían ser atribuidas a la ansiedad o a un estado depresivo. Estos trabajos tienen el problema de que han sido realizados con sujetos normales, y que de ellos no se puede inferir un déficit mnésico global, ya que la puntuación en la WMS es normal para todos los sujetos.

Rubenstein y cols. (1993) realizaron un estudio similar, de nuevo con muestras no clínicas, determinando al igual que los estudios previos el estatus de comprobador o no comprobador por la puntuación en el MOCI obteniendo 2 grupos de 20 sujetos cada uno, encontrando peor "memoria para recordar acciones" en pacientes comprobadores. En el primer experimento los sujetos escucharon la descripción de 90 acciones que podrían responder a una de estas tres condiciones: escribir, observar o realizar. Se les pidió a los sujetos que recordaran tantas

acciones como pudieran y si las acciones habían sido escritas, de observación o realizadas. Los sujetos comprobadores recordaron menos acciones y se mostraron más confusos en la asignación de éstas a una de las tres condiciones. En un segundo experimento los sujetos vieron 2 películas de dibujos animados, tras las que tenían que recordar las acciones de los protagonistas, no encontrándose diferencias entre grupos. Este hallazgo sugiere que la dificultad está en recordar acciones en las que el sujetos tiene una participación activa. A la luz de los resultados los autores refieren que puede que no sea muy preciso referirse a las compulsiones de comprobación como completamente irracional.

Reed (1977) publica una serie de estudios en sujetos con personalidad anancástica encontrando en estos sujetos una memoria superior en el subtest de recuerdo de dígitos de la escala completa de Wechsler, que se empleó en el estudio como un test de memoria inmediata, aunque estas diferencias pueden ser atribuidas a factores atencionales (Reed, 1991). De hecho estos resultados no han sido replicados en posteriores estudios (Boone y cols., 1991; Flor-Henry y cols., 1979).

En un estudio reciente, realizado también en sujetos normales, Roth y Baribeau (1996) examinaron la relación entre la comprobación compulsiva y la realización de test en los que se pone en juego las funciones mnésicas lóbulo frontal y del lóbulo temporal. Estudiaron 2 grupos de 14 sujetos cada uno divididos en "comprobadores" y "no comprobadores" según la puntuación en la subescala de comprobación de "Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory. Los sujetos comprobadores mostraron significativamente menos habilidad para controlar sus respuestas en los test frontales y una tendencia a tener mejor memoria visuoespacial a largo plazo. Este aumento de la memoria visuoespacial en este trabajo en pacientes comprobadores podría parecer contradictorio con las alteraciones en el rendimiento visuoespacial observadas en pacientes con TOC en estudios previos. No olvidemos que la muestra de sujetos de la mayoría de los estudios en sujetos comprobadores son individuos normales que no reúnen criterios para el diagnóstico de TOC.

Los estudios expuestos en este apartado, especialmente los realizados en sujetos que reunían criterios para el diagnóstico de TOC, sugieren la presencia de un déficit en la memoria visual y visuoespacial en estos pacientes. Las alteraciones descritas en las habilidades visuoespaciales, unido al peor rendimiento en los test frontales que muestran los pacientes con TOC, podrían

condicionar un mal funcionamiento en el mencionado "subsistema cognitivo de trabajo". No se han publicado resultados convincentes que apoyen la existencia de alteraciones en la memoria verbal a corto o a largo plazo.

La memoria se puede estudiar también de forma indirecta usando electroencefalografía o técnicas de neuroimagen. En los estudios realizados con electroencefalografía (EEG) y scan cerebral en el TOC (Jenike & Brotman, 1984; McGuire et al., 1994), no se encuentran evidencias directas que apoyen la teoría del déficit mnésico. Los primeros estudios con estas técnicas en el trastorno obsesivo-compulsivo sugieren disfunción en áreas relacionadas con las funciones mnésicas, sobre todo referido a las habilidades visuoespaciales (Jenike & Brotman, 1984; Zohar y cols., 1988; McGuire y cols., 1994). Merece la pena destacar que se han encontrado anomalías electroencefalográficas en más del 33% de los pacientes diagnosticados de TOC, sobre todo en el área del lóbulo temporal (Jenike & Brotman, 1984).

En los estudios en los que se ha tratado de evaluar las alteraciones en la memoria usando el "Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) los resultados no son claros cuando se tiene en cuenta el nivel de ansiedad del sujeto (Gordon, 1985; Sher, Mann & Frost, 1984; Sher y cols., 1989).

Para finalizar esta exposición sobre los trabajo acerca de la memoria en el TOC, mencionaremos el trabajo de Wilhelm y cols. (1996) en el que observan una dificultad en los pacientes con TOC para olvidar material negativo en relación a material positivo y neutro. Los pacientes, a pesar de las instrucciones, en que se invita a olvidar ciertos ítems, tienden a memorizar los ítems negativos.

Conclusiones

* Las alteraciones en la memoria no verbal a corto plazo y a largo plazo son los síntomas que se observan con más frecuencia en pacientes con TOC.

* No hay suficientes datos para afirmar que existan alteraciones en la memoria verbal en pacientes con TOC.

* A pesar de que los datos apoyan un déficit mnésico, no está clara la importancia de éste y su relación con la clínica. En la mayor parte de los estudios expuestos los datos obtenidos en los test neuropsicológicos no guardan ninguna relación con la severidad de los síntomas.

* La hipótesis del déficit mnésico puede dar lugar a dos interpretaciones: una en la que se

sugiere que la imposibilidad de recordar si se realizó un acto o si se realizó de determinada manera obedece a una alteración neurológica. La otra interpretación es más suave y sugiere que el déficit mnésico es secundario a ansiedad. Sin embargo en casi ningún estudio expuesto previamente se encontró relación entre las alteraciones en la memoria y las puntuaciones en las escalas de depresión y ansiedad.

* Es posible que el TOC se asocie con alteraciones neuropsicológicas no específicas y que los déficit en la memoria sean simplemente un ejemplo de un amplio rango de alteraciones, secundarias a disfunción en áreas cerebrales relacionadas con procesos mnésicos (lóbulo temporal derecho, lóbulos prefrontales..), que se han observado alteradas en el TOC mediante diferentes técnicas (EEG, SPECT, PET...). En la clínica es frecuente ver pacientes con dudas patológicas, en los que el funcionamiento de la memoria no es un factor relevante. Algunos pacientes "comprobadores" son capaces de ver el interruptor de la luz apagado y seguir sin embargo dudando de que lo está. En estas circunstancias la memoria no parece relacionada con el fenómeno de la duda. Es posible que en estos casos el paciente sea incapaz de procesar la información que recibe adecuadamente. En este caso pueden estar implicados problemas de atención y alteraciones en el funcionamiento del procesamiento automático. (Tallis, 1995). El fenómeno de permanecer con la duda en presencia de información decisiva para aclararla se ha descrito como una alteración en el conocimiento (Rapoport, 1989 a; Wise & Rapoport, 1989).

9c. ALTERACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO DEL LÓBULO FRONTAL.

Flor-Henry (1983), Malloy (1987) apoyaron la idea de que en el TOC podría haber alguna disfunción del lóbulo frontal. Gray (1982) sugirió que las interacciones entre el lóbulo frontal y el sistema límbico jugaban un papel importante en trastornos obsesivos y otros trastornos por ansiedad. En los estudios de neuroimagen se han observado niveles anormalmente altos de actividad en el lóbulo frontal y región orbitofrontal. Sin embargo, el resultado de los estudios en que se emplean test de función frontal son contradictorios (Boone y cols.,1991; Zielinski, Taylor & Juzwin, 1991).

Quizás el test usado con más frecuencia en la evaluación de función frontal sea el **"Wisconsin Card Sorting Test" (WCST)** (Milner, 1963). La administración de este test es bastante compleja. El test consta de 64 cartas con distintas figuras. Las cartas se diferencian entre si por el número de elementos (de 1 a 4), el color (azul, verde, amarillo y rojo), o la forma de los mismos (triángulo, estrella, cruz, y círculo). Las combinaciones de cada uno de estos tres criterios (4 número x 4 color x 4 forma) determina el número total de cartas. En la prueba se le informa al paciente que debe colocar cada una de las cartas administradas en uno de los cuatro mazos que se le muestran como guía. Deberá depositarlos en cada mazo de acuerdo al criterio que crea conveniente. No se le explica que los tres posibles criterios a seguir son el color, la forma y el número, ni que estos van cambiando durante la prueba tras un número determinado de ensayos correctos. El individuo tendrá que adivinar el criterio de clasificación atendiendo a la información dada por el examinador que únicamente responderá si o no dependiendo de que empareje las cartas según el criterio correcto o no. Cada 10 ensayos correctos el criterio se cambia sin previo aviso.

El individuo tendrá que advertir el cambio y encontrar el nuevo criterio. La prueba se acaba al completar 6 categorías correctamente, o cuando se agotan las 64 cartas. Los procesos cognitivos evaluados mediante este test mediante distintos índices de respuesta son: la dificultad para descubrir las reglas de categorización (número de categorías correctas), el total de respuestas correctas, el dar la misma respuesta errónea de forma repetida (perseveración), y el número de errores cometidos de forma aislada (errores aleatorios).

Este test ha sido diseñado para evaluar pensamiento abstracto (formación de conceptos), y la habilidad para establecer cambios de patrones cognitivos. La tarea requiere cambios

sistemáticos repetidos de una categoría de respuesta a otra. No obstante, una mala ejecución de este test puede atribuirse a un amplio rango de alteraciones: la dificultad para emparejar las cartas, o la capacidad para coordinar todos los elementos necesarios para realizar la tarea correctamente. La alteración en la realización de este test se suele atribuir al daño en la parte medial del lóbulo frontal izquierdo (Drewe, 1974), aunque aún no está clara la participación de cada hemisferio en su realización. (Taylor, 1979; Robinson y cols., 1980).

Lo más característico de los pacientes con daño frontal es la perseveración. La perseveración consiste en clasificar las cartas de acuerdo a una regla previamente establecida, aunque se les haga saber que esta regla ha cambiado. Se ha postulado que las perseveraciones representan la dificultad del paciente para cambiar de una categoría preestablecida a una nueva. Dentro de este marco se ha considerado que las compulsiones y las conductas repetitivas que forman parte del cuadro clínico del TOC podrían ser consideradas como ejemplos de rigidez conductual (Stuss & Benson, 1986), al igual que las perseveraciones.

Harvey (1987) administró el WCST a 19 pacientes diagnosticados de TOC según criterios DSM III. Usando la versión modificada de Nelson encontró que los pacientes con TOC perseveran significativamente más que el grupo control. Es interesante destacar la relación hallada en este estudio entre el número de perseveraciones y la puntuación en LOI, sugiriendo una relación sistemática con la severidad de los síntomas.

Head, Bolton & Hymas (1989) administró la versión modificada del WCST (Nelson, 1976) a 15 pacientes diagnosticados de TOC (DSM III) y 15 controles normales de la misma edad, sexo, coeficiente intelectual (CI) verbal, años de educación y hemisferio dominante. Los pacientes habían estado sintomáticos durante al menos un año y estaban libres de medicación en el momento del estudio. Aunque los pacientes mostraban una mezcla de síntomas la selección no se hizo de forma aleatoria, incluyéndose más pacientes con síntomas obsesivos. Los pacientes cometieron más errores globalmente que los controles. El grupo de pacientes también cometió mas errores perseverativos, contabilizados por los dos métodos (Milner, 1964; Nelson, 1976). No se aportan datos en cuanto a la relación de estas alteraciones y la severidad de los síntomas.

Cox y cols. (1989) administró el WCST a 42 adolescentes con TOC y a un grupo de controles emparejados por edad, sexo, raza, hemisferio dominante y CI. Se incluyeron los

pacientes que presentaban depresión secundaria a su trastorno. Se puntuó el test según los criterios de Heaton (1981). Aunque los pacientes completaron menos categorías que los sanos, ninguna de las medidas propuestas por Heaton presentó diferencias significativas. No se halló relación entre la gravedad de la sintomatología clínica y las puntuaciones en el WCST.

Goodwin y cols.(1992) trataron de demostrar un "rasgo" de déficit en el cambio de serie de sujetos sin alteraciones clínicas con elementos compulsivos de comprobación (identificados mediante el Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory); en el WCST los sujetos comprobadores realizaron más errores totales y de perseverancia y necesitaron más tiempo para acabar la prueba. Christensen y cols. (1992) administraron el WCST (Milner, 1963) a 18 adultos no deprimidos con TOC y 18 controles emparejados. Se utilizó el número de respuestas correctas globales como medida del rendimiento. Se realizaron dos análisis incluyendo y excluyendo los valores extremos (outliers) . Sólo cuando eran incluidos se hallaba significación estadística en la diferencia de respuestas correctas entre sanos y enfermos. De nuevo no se halló ninguna significación estadística al relacionar la puntuación en el WCST y la gravedad de la sintomatología.

Abbruzzese y cols (1995a) no encuentran alteraciones en la realización del WCST en una muestra de 33 pacientes diagnosticados de TOC. Concluyen que sus resultados apoyan la no evidencia de implicación del lóbulo frontal dorsolateral en la fisiopatogenia del TOC. En otro estudio publicado por el mismo autor en el mismo año (Abbruzzese y cols, 1995b), se sostiene la hipótesis de una alteración en la corteza orbitofrontal en pacientes con TOC. El funcionamiento de éste área se evaluó con el "object alternation test".

Gross-Isseroff realiza un estudio en 15 mujeres con TOC a las que administra el WCST y "an alternation learning task" y compara su rendimiento con 15 controles normales de la misma edad y sexo. Las pacientes mostraron significativamente peor rendimiento en "alternation learning task" cuando se compararon a las controles normales y realizaron el WCST significativamente más despacio. Encontraron una correlación positiva entre la severidad de los síntomas y la realización de "alternation learning task". Apuntan que en primates a los que se les daña la corteza orbitofrontal se encuentran déficits similares, de lo que deducen que una disfunción en la corteza orbitofrontal podría explicar los déficit neuropsicológicos observados en el TOC.

Sólo en uno de los estudios se encuentra relación entre la realización del test y la gravedad de la psicopatología (Harvey, 1987), aunque en este estudio podría criticarse la forma en que se realiza la evaluación clínica. Se utiliza "The Leyton Obssesional Inventory". Esta escala es de compleja administración, no incluye preguntas para detectar obsesiones de agresión, violencia o temas religiosos. Tampoco se hace referencia a algunas compulsiones como la de andar lo andado. Otra dificultad conceptual de este instrumento de medida se relaciona con la no distinción de rasgos o de síntomas. Además los datos sobre su validez y fiabilidad son inconsistentes (Godman & Price, 1992; Yaryura-Tobias & Nerizoglu, 1983).

En publicaciones relativamente recientes se critica el test de Wisconsin como útil para evaluar funcionamiento frontal como originalmente se pensó (Van den Broek, Bradshaw & Szabadi, 1993).

En un intento de evitar algunos de los problemas planteados por el WCST, Veale y cols. (según se refleja en el libro de Tallis, 1995), han empleado el "set shifting task" incluida en el **"Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)**. El sujeto tiene que distinguir entre dos estímulos entre los cuales sólo uno es correcto. La realización de este test refleja la capacidad de atender a un estímulo específico y de cambiar la atención cuando se requiere. A diferencia del WCST no requiere emparejar estímulos. Además Veale y cols. sugieren que, a diferencia del WCST, las alteraciones en este test ocurren al margen de una alteración en la capacidad de planificar.

Veale y cols. incluyeron en su estudio 40 pacientes ingresados con diagnóstico de TOC y 22 controles normales emparejados por edad, sexo, y CI verbal. En el estudio no se incluyeron pacientes con miedos de contaminación y rumiaciones en torno a la limpieza ya que podrían tener escrúpulos a la hora de tocar la pantalla del ordenador por miedo a la contaminación. Los pacientes mostraron alteración significativa en las "set shifting task" (tareas que requieren cambios rápidos en la atención de un estímulo a otro), aunque los fallos en la tarea no mostró ninguna relación con la gravedad de los síntomas

Además de lo expuesto previamente, Veale y cols (submitted) administraron la versión "CANTAB of the tower of London", un test de planificación desarrollado por Shallice (Shallice, 1982), en el cual cada estímulo debe ser colocado desde la posición inicial a la posición correcta en el menor número de movimientos sin error. La versión computerizada de

este test incluye otras medidas aparte del número de movimientos necesarios para llegar a la posición correcta: "initial thinking time" (el tiempo empleado entre la instrucción y el primer movimiento) y " subsequent thinking time" (el tiempo empleado en pensar tras el primer movimiento). Veale y cols. sugieren que estos dos parámetros pueden reflejar bradipsiquia.

No se hallan diferencias significativas entre grupos en cuanto al número de respuestas correctas. Cuando se consideraron los ensayos correctos los pacientes presentaron el mismo valor para el "initial thinking time" y el "subsequent thinking time". Sin embargo, cuando los pacientes cometieron algún error, se observó que tardaban más tiempo que los controles en generar soluciones alternativas. De nuevo no se encontró ninguna correlación con la gravedad de los síntomas en el momento del estudio.

Los autores interpretaron los resultados como que los sujetos con TOC son más rígidos, o emplean más tiempo en la búsqueda de soluciones alternativas y en asegurarse que el siguiente movimiento será correcto. En este estudio no se tiene en cuenta el nivel de ansiedad de los pacientes, que puede interferir con los resultados (Tallis, Eysenck & Mathews, 1991; Mikulincer, Kedem & Paz, 1990).

Otra forma de evaluar funcionamiento frontal es el empleo de "**test de fluencia verbal**". Éstos consisten en generar el mayor número de palabras posibles que con una característica determinada en un periodo de tiempo dado. Las alteraciones frontales, al margen de la lateralidad tienden a alterar el resultado, sin embargo parece que la alteración es más importante cuando el daño es frontal izquierdo. (Miceli y cols., 1981; Perret, 1974). La repetición de palabras se cree que refleja actividad perseverativa, aunque se puede atribuir a una alteración en la memoria a corto plazo del sujeto (Estes, 1974). Los "set test" son una variación de los test de fluencia verbal en los que el sujeto tiene que dar ejemplos de categorías alternativas, por ejemplo animales y colores. La dificultad para cambiar de categoría rápidamente puede interferir con el resultado.

Head, Bolton & Hymas (1989) encontraron que los pacientes encontraban menos palabras que los normales que empezaran por "s", aunque no encontraron diferencias en cuanto a las perseveraciones. Christensen y cols. (1992) encontraron que los pacientes con TOC tenían peor rendimiento en el test de fluencia verbal, pero sólo cuando se incluyeron los valores extremos en el análisis. Ninguno de estos autores encuentran relación con la gravedad del

cuadro clínico. Harvey (1987) administró el test de fluencia verbal alternativo, en el que hay que cambiar de categoría. Encontró que los pacientes que eran capaces de cambiar menos veces de categoría tenían una puntuación en la escala LOI (Leyton Obsessional Inventory) mayor. Estos test plantean, sin embargo, problemas de interpretación ya que han de realizarse en un tiempo limitado. El mal rendimiento puede estar ocasionado por la lentitud de los pacientes con TOC y no ser un reflejo de daño frontal.

El **"Money Road Map Test"** (Money, 1976; Lezak, 1983) es un test de orientación en las direcciones. Butters, Soeldner & Fedio (1972) compararon el rendimiento en este test en 4 grupos de pacientes, con daño derecho parietal, temporal y daño izquierdo frontal o temporal. Los pacientes con daño frontal izquierdo mostraron peor ejecución del test. Este test requiere habilidad para cambiar de dirección rápidamente y tener una buena capacidad visuoespacial para imaginar los cambios de dirección.

Behar y cols (1984) administraron este test a 16 adolescentes diagnosticados de TOC y a 16 sujetos normales de la misma edad, sexo, CI. No se excluyeron los pacientes con depresión secundaria. Los pacientes cometieron significativamente más errores que los sujetos normales. La puntuación en el test no mostró relación con el tamaño de los ventrículos cerebrales. Cox, Fedio & Rapoport (1989) realizaron el mismo estudio ampliando la muestra y encontraron resultados similares.

Milner (1965, 1969) fue el primero en demostrar como el **"maze learning test"** podría ser empleado para detectar la incapacidad de los pacientes frontales para realizar una instrucción sencilla aunque la hallan comprendido verbalmente. Los sujetos tienen que recorrer un laberinto de acuerdo a una norma establecida. Cuando suena el timbre, cambia la norma y el sujeto tiene que encontrar de nuevo el camino correcto. Los sujetos con daño frontal tienden a ignorar la señal y continuar por el camino incorrecto, cometiendo así más errores. Esta conducta puede ser un reflejo de la dificultad que se observa también en el WCST para modificar las respuestas (Kolb & Whishaw, 1990), para encontrar un patrón de respuesta alternativo cuando se comete un error. Si embargo se puede atribuir también a otros factores como la dificultad para actuar según una norma establecida, daños en la memoria visuoespacial o en el funcionamiento motor.

Behar y cols. (1984) y Cox y cols. (1989) encontraron que adolescentes con TOC mostraron

más errores en las rutas y alteraciones en la regla establecida en "Maze Learning Task" comparado con sujetos normales. Rettew y cols. (1991) administraron el "Maze Learning Test" a 21 pacientes mujeres con tricotilomanía y tres grupos control emparejados por edad y sexo, uno con 12 pacientes diagnosticados de TOC, 17 con trastorno por ansiedad y 16 individuos sin alteraciones clínicas. Los pacientes con tricotilomanía mostraron más alteraciones en la prueba de "Maze Learning Task", pero no en la de "Road Map". El grupo con TOC difería de los controles normales en cuanto al número de transgresiones de las normas en Stylus Maze. Sin embargo, lo presentaban también sujetos con tricotilomanía y ansiedad. Esto sugiere que el saltarse la regla establecida está más en relación con la situación clínica más que con un déficit frontal asociado de forma específica al TOC. Dentro del grupo de la tricotilomanía, los errores en las dos pruebas guardaron relación con la intensidad de los síntomas y sirvieron para predecir la respuesta clínica frente a la clorimipramina.

El **"Trial Making Test"** (War Department, 1944) es otro ejemplo de test sensible a las dificultades para cambiar el patrón de actuación rápidamente. Los individuos tienen que conectar una secuencia de letras y una secuencia de números, alternando número-letra. Aranowitz y cols. (en prensa) comparó 31 pacientes con TOC y 22 controles normales en esta tarea. Los resultados fueron ligeramente peor en los enfermos.

La capacidad para el pensamiento abstracto se ha considerado también estrechamente ligada al funcionamiento del lóbulo frontal. El **"Halstead Category Test"** mide la capacidad para formar conceptos abstractos (Pendleton & Heaton, 1982) y la capacidad para mantener la atención en una tarea larga. Tiene también un componente visuoespacial que muestra una correlación muy alta con "Block Design and Picture Arrangement subtest" del WAIS (Lansdell & Donelly, 1977). Flor-Henry y cols. (1979) emplearon el "Halstead Category Test" para examinar las funciones cerebrales superiores en 11 pacientes con síndrome obsesivo y 11 sujetos sin alteraciones clínicas de la misma edad, el mismo número de años de estudios, y de igual dominancia hemisférica y CI. Los pacientes realizaron significativamente peor este test. Estos hallazgos coinciden con los publicados por Christensen y cols. (1992).

El **"Stroop Test"** es una tarea realizada en un tiempo limitado y mide la facilidad con que un individuo puede cambiar el criterio según se requiera en la tarea (Lezak, 1983). El test consiste en leer palabras que corresponden a colores y que están impresas en un color distinto.

Esta tarea requiere además inhibir la respuesta inapropiada que correspondería a decir el color que se ve, en lugar de leer la palabra escrita. Martinot (1990) encontró diferencias en la realización de este test en pacientes con TOC, comparado con normales. El nivel de consumo de glucosa en los estudios con PET de estos enfermos mostró que menor consumo se asociaba con mas errores. Muchos de los pacientes de este estudio estaban medicados. Los resultados del PET scan mostraron hipometabolismo cerebral en pacientes con TOC. En la mayoría de los estudios con PET se ha observado, sin embargo, hipermetabolismo, como veremos más adelante.

Conclusiones

Antes de evaluar los resultados de los test neuropsicológicos en el TOC es necesario tener en cuenta una serie de aspectos. El lóbulo frontal representa un área muy amplia del cerebro y el daño del lóbulo frontal ha sido asociado con un amplio rango de déficit cognitivos y conductuales (Lezak, 1983). Por este motivo decir que el TOC está asociado de alguna manera con alteraciones del lóbulo frontal no tiene mucho sentido. Cualquier asociación entre el lóbulo frontal y el fenómeno obsesivo ha de ser específica para tener algún sentido.

Cuando los neuropsicólogos se refieren a test frontales se refieren a aquel grupo de test que aparece alterado en pacientes con daño frontal. Esta alteración se asocia a menudo con una disminución global del funcionamiento reflejado en una disminución de los niveles de actividad biológica (Upadhyaya y cols., 1990). Los estudios de neuroimagen han demostrado que los pacientes con TOC muestran exactamente el patrón contrario, es decir, muestran un aumento del metabolismo en el núcleo caudado y el giro orbital. Baxter y cols. (1987) argumentan que los pacientes con alteraciones frontales muestran características de personalidad (desinhibición, ausencia de una preocupación apropiada por otros) que son exactamente las contrarias a los pacientes con TOC. A pesar de las diferencias encontradas entre pacientes con alteraciones frontales y el TOC, los dos grupos se parecen en la presencia de una conducta repetitiva o perseverativa. Sin embargo, no está claro que el presentar la misma alteración en los test neuropsicológicos obedezca al mismo sustrato neurológico. Es posible que la hipofrontalidad y la hiperfrontalidad provoquen déficit en el cambio de patrón pero por diferentes razones.

A excepción de las dificultades en el cambio de patrón, los resultados neuropsicológicos del funcionamiento frontal en pacientes con TOC no son convincentes. En la realización de los test hay que tener en cuenta la dificultad que en los pacientes obsesivos supone la limitación del tiempo. Flor-Henry y cols. (1979) encontraron que los pacientes con TOC tienden a subestimar el paso del tiempo, sin embargo este trabajo fue realizado sólo con 11 pacientes, cantidad insuficiente para sacar conclusiones. Head, Bolton & Hymas (1989) encuentran una disminución de la fluencia verbal en estos pacientes, quizás a consecuencia del gran número de pacientes "lentos" incluidos en la muestra.

Las evidencias de alteraciones en la fluencia verbal son poco consistentes (Christensen y cols., 1992). Sólo dos tareas han revelado alteraciones en el pensamiento abstracto o conceptual en el TOC (Flor-Henry y cols., 1979; Christensen y cols., 1992), sin embargo uno de ellos, el "Halstead Category Test" necesita para ser realizado correctamente habilidades visuoespaciales. Dado que en la literatura se han comunicado alteraciones en las habilidades visuoespaciales en estos pacientes obsesivos, el bajo rendimiento en esta tarea no debe ser atribuida solamente a la alteración en el pensamiento abstracto. (Tallis, 1995).

La dificultad para cambiar de una categoría preestablecida a una nueva ha sido clara en muchos estudios en el TOC, aunque no se puede considerar que los resultados sean concluyentes. En tres estudios se han encontrado alteraciones en la realización del WCST cuando se comparaba a los pacientes afectos de TOC con controles normales. (Head, Bolton & Hymas, 1989; Cox, Fedio, & Rapoport, 1989; Christensen y cols., 1992). Harvey (1987) encontró incluso asociación entre la severidad de los síntomas y la puntuación en el WCST. El resultado de estos estudios como prueba de disfunción frontal en el TOC es en la actualidad puesto en duda por las críticas recientes publicadas hacia el WCST, ya que requiere la participación de otras áreas cerebrales y, como veremos más adelante, sujetos con alteraciones estructurales en los lóbulos frontales pueden mostrar un rendimiento normal en el test.

Los resultados en los estudios con el "Maze learning" y "stylus maze" apoyan también estas dificultades en el cambio de categoría, aunque estos resultados tienen poco valor, teniendo en cuenta que son también test visuoespaciales y motores. Veale y cols. aportan la evidencia más consistente de estas dificultades utilizando una medida relativamente pura incluida en la batería de CANTAB.

No está claro como esta posible dificultad para el cambio de categoría puede potenciar en el paciente obsesivo conductas específicas como son la comprobación y el lavado ritual. Si los pacientes con TOC comparten un déficit con los pacientes frontales sería esperable que este déficit afectara a un rango más amplio de conductas. No se ha encontrado relación entre los déficit cognitivos frontales y la severidad de los síntomas. Sólo podemos concluir que estos déficit contribuyen en el mejor de los casos a la fisiopatogenia de los síntomas.

Estos resultados podrían ser consistentes con las evidencias biológicas, ya que el daño en los ganglios basales se ha relacionado con la perseveración (Mettler, 1955, Laplane y cols., 1989). Es posible que los déficit en los ganglios basales, sobre todo en el caudado, se manifiesten cognitivamente como disfunciones frontales, por ejemplo en test neuropsicológicos, lo que ocurre clínicamente con el daño subcortical manifestado como afasia sugestiva de deterioro frontal (Damasio y cols., 1982; Metter y cols., 1988, Laplane y cols., 1989).

Hay autores que opinan que los déficits frontales hallados en diferentes estudios pueden ser explicados únicamente por el alto nivel de ansiedad que sufren los pacientes con TOC (Flett & Blankstein, 1994).

9d. OTROS ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS

Se han detectado alteraciones consistentes en otros test neuropsicológicos en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo. Son de destacar los test en que se mide la capacidad para distinguir objetos por el tacto (Flor-Henry y cols., 1979; Christensen y cols., 1992; Insel y cols., 1983 a ; Ludlow y cols., 1989) y el subtest de diseño de bloques del WAIS (Christensen y cols., 1992; Head, Bolton & Hymas, 1989; Keller, 1989). A excepción del trabajo de Ludlow y cols.(1989), en estos test se restringe el tiempo de realización. La interpretación de estos test plantea problemas en los pacientes con TOC ya que los pacientes muestran por lo general lentitud en la realización de las tareas no debida a factores neurológicos.(Veale, 1993). Por ejemplo, la realización de un test puede estar interferida por la aparición de pensamientos intrusivos. Por otro lado, entre las características de la personalidad de estos enfermos se encuentra la meticulosidad y la indecisión.

Los datos recogidos por Christensen y cols. (1992) sugieren que los test con el tiempo limitado deberían ser usados en la valoración neuropsicológica de este trastorno bajo determinadas condiciones. Para valorar la influencia de las restricciones de tiempo en la puntuación de los test se seleccionaron dos subtest verbales ("Comprehension and Similarities") y dos subtest visuoespaciales (" Spatial and Object Assembly") del "Multidimensional Aptitude Battery". Cuando los TOC y controles normales realizaron los subtest limitando el tiempo a 7 minutos la puntuación fue significativamente diferente entre grupos a excepción del "Object Assembly". Cuando se extendió el tiempo a 12 minutos sólo se encontraron diferencias significativas en "Similarities" y "Spatial subtest", aunque los niveles de significación estadística variaron de 0,005 a 0,05.

Con respecto al "Block Design" en el WAIS los resultados fueron similares. Las diferencias entre pacientes y normales desaparecían cuando no se tenía en cuenta la rapidez. Las bajas puntuaciones en este test es probable que reflejen características fenomenológicas de estos pacientes, más que daño parietal (Tallis, 1995).

De los resultados expuestos puede deducirse la necesidad de interpretar con cierta prudencia el rendimiento de los pacientes con TOC en algunos test: "Purdue Pegboard", un test de destreza manual; "WAIS Digit Symbol" (Flor-Henry y cols., 1979), y "WISC-R/WAIS-R Object Assembly" (Keller y cols., 1989).

10. NEUROFISIOLOGÍA

10a. Electroencefalografía.

Los estudios realizados sobre el electroencefalograma (EEG) de enfermos obsesivos encuentran, en general, una mayor frecuencia de anormalidades que la población general. Una de las primeras investigaciones realizadas a este respecto fue la de Pacella y cols. (1944), quienes observaron anormalidades en 22 de 31 sujetos afectos de trastorno obsesivo, sin embargo estos datos no son muy relevantes ya que los criterios diagnósticos en aquel momento no eran claros y tampoco estaban normalizadas las técnicas de registro.

Flor-Henry y cols (1979) estudiaron 11 pacientes con TOC e informaron de una disfunción de la región frontotemporal del hemisferio dominante en estos pacientes sobre análisis espectral del EEG, deterioro cognitivo en el rendimiento de los test neuropsicológicos y una alta prevalencia de zurdos. Flor-Henry en 1983 sugirió que este síndrome sería secundario a una disfunción del lóbulo frontal dominante, con pérdida de los procesos de inhibición de los que éste es responsable. Rapoport y cols (1981) señalan una falta de dominancia del hemisferio izquierdo, como explicación de los resultados del EEG obtenidos durante el rendimiento verbal y la estimulación auditiva dicótica, así como la alta incidencia de zurdos (44%) encontrados en la población adolescente estudiada por ellos.

Insel y cols. (1982) llevaron a cabo registros EEG del sueño en 14 pacientes con TOC. Encontraron patrones anormales del sueño en 9 de ellos, con una disminución del tiempo total del sueño en pacientes con TOC, mayor número de despertares, menor estadío 4 del sueño, disminución de la eficiencia de los movimientos oculares rápidos (REM) y acortamiento de la latencia REM. Los autores llegaron a la conclusión de que tales anomalías eran semejantes a las halladas en un grupo de pacientes deprimidos de edades emparejadas con los primeros.

Jenike y Broadman, en 1984, estudian el EEG de 12 pacientes con TOC. Encuentran que en cuatro de ellos hay alteraciones que describen como: lentitud ocasional de las ondas en ambas regiones temporales de un paciente, paroxismos de ondas de alto voltaje en regiones frontotemporales en otro; estos mismos paroxismos se encuentran en un tercero limitados a la región temporal derecha y, en el cuarto, lentitud frontotemporal bilateral. Estas anomalías

respondieron a carbamacepina excepto en un caso.

Cattaneo y cols. (1988) hallaron que los pacientes con TOC, los esquizofrénicos, y los controles normales diferían con respecto al nivel de actividad β rápida, presentando los pacientes con TOC una actividad β más elevada. Interpretaron los hallazgos como compatibles con la hipótesis de un estado de hiperalerta en el TOC. Perros y cols. (1992) observaron mediante el análisis espectral en 13 enfermos con TOC grave, que existía una predominancia de ondas θ_2 en las regiones frontal posterior a temporal media del lado izquierdo. Prichep y cols. (1993) dividieron los EEG de 27 sujetos con TOC en 2 grupos, según tuvieran exceso relativo de potencia en las ondas θ ó α, y observaron que el 80 % de los pacientes del grupo θ respondía a la medicación, lo que no ocurría en el 82% del grupo α. Los autores creyeron haber identificado dos subgrupos fisiopatológicos.

Kuskowski y cols, en 1993, publican un estudio de electroencefalografía cuantitativa realizado en 13 pacientes diagnosticados de TOC, no deprimidos y que no tomaban ninguna medicación, comparándolos con 10 controles normales. Encuentran disminución del voltaje en el registro electroencefalográfico. Aunque este hallazgo no se limita a áreas particulares del cerebro, es más llamativo en localización frontal y en el hemisferio derecho. Estas reducciones en la potencia, sin embargo, se observan sólo para las bandas delta y beta 1 y 2. Estos hallazgos están de acuerdo con la posible participación del lóbulo frontal en el TOC, ya que estudios recientes han mostrado evidencias sobre la generación de ondas de frecuencia delta en regiones frontales profundas (Michel y cols, 1992). La generación de ondas de frecuencia beta se localiza en regiones más posteriores, lo que hace pensar en una disfunción cerebral más extensa como causante del TOC. Los pacientes, además, tuvieron un peor rendimiento en las pruebas de memorización visuoespacial que los sujetos normales, pero no en las pruebas de memorización verbal.

Locatelli y cols (1996) publican recientemente un estudio con EEG en TOC, estudiando las modificaciones en el voltaje durante la estimulación olfativa. Los sujetos con TOC muestran con los ojos cerrados y en situación de reposo diferencias en la banda δ1 y α2 respecto a sujetos normales.

Durante la estimulación olfativa las diferencias entre enfermos y normales se detectaron en las bandas de frecuencia β, en las que los sujetos normales experimentaron aumento en la amplitud del voltaje, mientras que los sujetos con TOC no mostraron modificaciones significativas. Los autores concluyen que sus resultados apoyan los hallazgos previos de alteraciones en el EEG a nivel temporal.

Drake y cols. (1996) comparan los resultados del análisis espectral de 20 pacientes con TOC que no tomaban medicación y 12 sujetos normales. Encontraron que la frecuencia α modal, la frecuencia α máxima, así como el análisis de frecuencia y la movilidad espectral en regiones frontales derechas e izquierdas, estaban reducidas en los pacientes en las regiones frontales. No encontraron diferencias entre enfermos y sanos en regiones temporales y occipitales.

10b. Potenciales evocados.

Ciesielski Beech y Gordon publicaron dos estudios (1981, 1983) en el que se analizan las respuestas de dos grupos de pacientes obsesivos ante la presentación de estímulos luminosos, de forma pasiva y con una tarea cognitiva. En ambos estudios una parte de los pacientes (4 en el primero y 3 en el segundo) estaban tomando medicación antidepresiva, que no especifican. La hipótesis de los autores es que la elaboración de la información debería de estar alterada en estos pacientes, que muestran notables dificultades en la toma de decisiones ante estímulos mínimos, considerando que la dificultad podría residir en la pérdida de la capacidad inhibitoria de los estímulos no relevantes. Hallan menor amplitud de los potenciales evocados visuales en pacientes que en controles cuando se realiza una tarea cognitiva con mayor significación para la N200 en el lado derecho. Con la complejidad de la tarea se incrementan las diferencias, disminuyendo la amplitud de las ondas en los pacientes y aumentando en los controles. La disminución de la amplitud y el acortamiento de la latencia en la onda N200 del potencial evocado visual semejante a la que ocurre en enfermos psicóticos, podría significar un trastorno en los estadíos precoces de la elaboración de la información compleja, por falta de control inhibitorio (Ciesielki y cols, 1981; Beech y cols 1983).

. Shagass y cols (1984) estudian los potenciales evocados somestésicos en pacientes con TOC, esquizofrenia y depresión mayor, encontrando de forma característica en los pacientes con TOC, que la amplitud media de la onda N60 era mayor, hallazgo que interpretan como una manifestación epileptiforme, a la vista de la ocurrencia de este fenómeno en el lado de la lesión de algunos epilépticos (Williamson y cols, 1977). Shagass y cols (1984) también observan que la onda P90 en el TOC es menor en el lado izquierdo, mientras que en el lado contralateral tiende a ser mayor, lo que explican como una intervención incrementada del hemisferio izquierdo en el TOC. Los valores de la onda N130 anterior eran más altos, mientras que los valores posteriores tendían a ser mayores

que en otros grupos. Los resultados de la onda P90 contralateral y de la N130 anterior, parecían apoyar la idea de una disfunción frontal izquierda, con un déficit de los procesos inhibidores, tal como proponen Flor-Henry y cols (1979;1990) que, como hemos comentado previamente encuentran un defecto frontal en el hemisferio dominante izquierdo en el análisis espectral del EEG en un grupo de enfermos obsesivos, coincidiendo con un peor rendimiento en los test psicométricos.

Malloy y cols. (1989) compararon a 18 pacientes con TOC y a 18 controles examinando los potenciales evocados corticales en respuesta a una tarea (se les pedía que presionasen un botón o dejaran de hacerlo ante una orden que aparecía en la pantalla). Encontraron que la amplitud de la P300 era significativamente menor en la región orbitofrontal y, posiblemente, también temporal anterior, cuando la tarea a realizar era la inhibición del acto motor por la orden de la pantalla. Al comparar la P300 evocada por la tarea de inhibición respecto la de realización del acto motor era de mayor amplitud en áreas frontales, lo que sugiere para los autores un papel inhibitorio en estas áreas. Las lesiones en el área orbitomedial del lóbulo frontal en animales causa dificultades para inhibir patrones de respuesta previos cuando son inadecuados (Mishkin, 1964) y exageración en la respuesta emocional a situaciones que antes no vivía como amenazantes (Butter et al, 1970). De forma similar los pacientes con TOC tienen graves dificultades para inhibir rituales y pensamientos obsesivos y desarrollan una respuesta emocional inadecuada a situaciones inocuas que él vive como amenazantes. Malloy y cols. (1989) no encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en los potenciales P100, N100, P200 ni N200. La técnica empleada fue un análisis de la distribución topográfica de los potenciales evocados, pero por limitaciones técnicas sólo analizaron el hemisferio izquierdo. Nueve de los pacientes del estudio recibían una medicación que los autores no especifican. Al comparar los sujetos medicados con los no medicados los autores no encontraron diferencias. No se analizaron las características de los potenciales en el hemisferio derecho y las diferencias en la lateralización. Los autores discuten la aparente discrepancia entre unas amplitudes menores en la P300 en áreas orbitofrontales y el mayor consumo de glucosa que se observa en estas áreas en sujetos con TOC en algunos estudios realizados con PET (Baxter y cols., 1987), aludiendo que este aumento de consumo no tiene por qué indicar una mayor eficiencia neuronal. De hecho, Haier y cols. (1988) informan que un mayor consumo de glucosa cerebral en sujetos normales se asociaba con peor rendimiento en test de razonamiento abstracto. Otros

estudios con PET han mostrado cómo el metabolismo cerebral de la glucosa disminuye cuando una determinada tarea se aprende, y por tanto se realiza de forma más eficaz que en los primeros ensayos. El efecto de la medicación no puede descartarse en los estudios antes citados.

Dada la importancia de la serotonina en el TOC (Insel, 1985; Insel, 1988), mencionaremos brevemente el trabajo de Hegerl y Juckel publicado en 1993. Los autores proponen que la dependencia del componente N1/P2 de la intensidad del estímulo auditivo, podría ser un indicador no invasivo de la actividad serotoninérgica. Los autores encuentran evidencias fisiológicas y farmacológicas para afirmar que la amplitud del complejo N1-P2 en respuesta a diferentes intensidades del estímulo auditivo, depende de la inervación serotoninérgica. Un tono serotoninérgico basal bajo supondría que ante estímulos más intensos en decibelios, se presentase una mayor amplitud en microvoltios del PE, y que cuando este tono serotoninérgico aumenta, la pendiente de incremento de voltaje del potencial en respuesta al incremento de la intensidad del sonido es menor. El complejo N1-P2 se origina en el cortex sensorial primario auditivo. Con un análisis de dipolos, los autores son capaces de diferenciar las aportaciones de la corteza auditiva primaria y secundaria en su génesis, demostrando en un estudio con 40 sujetos que la dependencia de la intensidad del estímulo es más marcada en la corteza auditiva primaria, que es precisamente la que recibe mayor inervación serotoninérgica.

Varias líneas convergen en señalar un aumento del tono serotoninérgico como implicado en la patogenia de la enfermedad. Molina y cols, en 1993 realizan un análisis de potenciales evocados auditivos en 15 pacientes con TOC. Observaron una disminución de la amplitud del potencial evocado auditivo P50, con resultados significativos en electrodos temporales izquierdos, en los que la amplitud de la onda es menor para los pacientes. En los electrodos temporales derechos homólogos la amplitud fue menor que en los controles, sin llegar a la significación estadística. En la onda N100 aparecieron diferencias estadísticamente significativas a nivel de T5, con una disminución de la amplitud respecto a los controles. Estas diferencias desaparecieron en un grupo de cuatro pacientes que se re-analizó tras el tratamiento. Hay una importante proporción de receptores 5-HT2 en las capas I y V de la corteza sensorial (Palacios y cols., 1990). Estos receptores se regulan a la baja con el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Drevets y Raichle, 1992). Apoyándose en estos estudios el autor sugiere que la función serotoninérgica aumentada podría explicar la diferencia en la amplitud de los potenciales,

ya que precisamente en el área donde estas ondas se generan aparecen las diferencias más importantes entre sanos y enfermos. Sugiere este autor que las diferencias observadas entre los dos hemisferios (sólo en el lado derecho son significativos los hallazgos) pueden ser debidas a la dominancia hemisférica en los pacientes (tanto pacientes como controles eran diestros). La corrección de la amplitud con el tratamiento con ISRS de las diferencias es otro argumento a favor de la función serotoninérgica aumentada en el TOC.

Towey y cols. (1994) estudian la hipótesis de un trastorno de la atención en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) midiendo potenciales evocados auditivos de larga latencia. Encuentran un deflección negativa relacionada con la atención (PN) de mayor amplitud, comienzo más temprano y mayor duración en sujetos con TOC que en los controles normales. La PN se ha relacionado con los mecanismos del lóbulo frontal para controlar la atención dirigida. El aumento de la PN en los pacientes obsesivos puede explicarse por una hiperactivación del lóbulo frontal. Esta hipótesis es consistente con la evidencia de hipermetabolismo en lóbulo frontal en estos pacientes (Insel, 1992). El aumento de PN en el TOC contrasta con la disminución observada en pacientes esquizofrénicos usando patrones de estimulación auditiva selectiva similares.

10c. Movimientos oculares. Sweeney y cols. (1992) estudiaron a 17 sujetos no medicados afectos de TOC y a 25 controles normales, y observaron un aumento en el seguimiento lento y en la frecuencia de las intrusiones espasmódicas de ondas cuadradas en el grupo experimental. Tien y cols. (1992) hallaron al comparar 11 pacientes con TOC y 14 controles, una correlación entre la enfermedad y el menor rendimiento en los ejercicios de movimientos oculares sacádicos guiados hacia un objetivo. Sin embargo, el año anterior, Nickoloff y cols. (1991) habían descrito que los pacientes con TOC no presentaban alteraciones con respecto a una serie de mediciones de los movimientos oculares.

11. MODELOS ANIMALES Y ETOLÓGICOS.

En el reino animal existen conductas que los etólogos describen como similares a la sintomatología que se observa en pacientes afectos de TOC. Por ejemplo, cuando la situación en que se encuentra el animal es lo suficientemente estresante como para que se vea superada su capacidad de elaborar los datos que le llegan del ambiente, el animal puede presentar una "conducta de desplazamiento". Este tipo de conductas consisten en actuaciones inadecuadas a los estímulos ambientales que se presentan en un determinado momento (Holland, 1974). Con frecuencia estas conductas consisten en que el animal comienza a limpiarse. Esta conducta se puede observar en el laboratorio cuando se cambia al animal de jaula (Kametani, 1988). Estos autores piensan que estas conductas sirven para disminuir el arousal y retornar al animal a la homeostasis. Parece ser que las neuronas dopaminérgicas podrían estar implicadas en la limpieza "fuera de contexto" de los sujetos sometidos a estrés (Spruijt y cols., 1986). La acción sobre el sistema serotoninérgico de animales de laboratorio implica modificaciones importantes de estas conductas. Cuando se mejora la transmisión en este sistema desaparece en los animales esta conducta de limpieza provocada por el estrés químico (por ACTH), mientras que la destrucción química del sistema serotoninérgico induce un aumento de esta respuesta ante un agonista dopaminérgico (Traber y cols., 1988)

Mishkin (1964) en trabajos con primates define la existencia de dos sistemas para la memoria en el cerebro: uno cortico-estriado-pálido, para los hábitos o respuestas más simples ante la recompensa ambiental, y otro córtico-límbico-diencefálico, capaz de inhibir respuestas simples del sistema anterior para producir conductas más complejas y dirigidas. Apoyándose en este trabajo Pitman (1989) implica la transmisión dopaminérgica, los ganglios basales y ciertas partes del sistema límbico como posibles estructuras importantes en la patogenia del TOC. Merece la pena destacar la coincidencia de los modelos de Insel y el de Baxter con las hipótesis etológicas de Pitman, cada uno partiendo de diferentes supuestos. Desde un modelo bioquímico Insel piensa que una hiperactividad neuronal del caudado resultaría en una inhibición del pálido, con la consecuente desinhibición del tálamo que llevaría a una hiperexcitación de ciertas zonas de la corteza, como la orbitaria.

El enfoque etológico en la explicación de la fisiopatogenia del TOC está basado en la idea de

que (Berrios, 1995):

- Las conductas estereotipadas han quedado impresas en el cerebro de las especies anteriores por necesidades evolutivas. Las compulsiones podrían asimilarse a estas conductas.
- Aunque tales conductas se han convertido en superfluas por los cambios habidos en las conveniencias ecológicas, pueden hallarse todavía como programas residuales en el cerebro humano.
- Pueden activarse por situaciones específicas o inespecíficas de estrés, o por irritación o daño de sus señas cerebrales.

De aquí se deduce que, para que la explicación etológica sea de utilidad, debe reunir ciertos criterios (Berrios, 1995):

- Debe existir una explicación del significado evolutivo y de la utilidad de la "conducta residual" de que se trate.
- Debe haber una similitud "fenomenológica" entre la conducta, tal como se presenta en las especies inferiores, y la "conducta residual". Al observar un animal en el zoológico pasear de un lado a otro de su jaula, puede encontrarse una semejanza con un paciente enfrascado en alguna conducta compulsiva, pero no es probable que exista relación entre ambas conductas, ya que la "repetitividad" puede ser la única característica común a ambas.
- Debe existir alguna prueba de que las conductas son mediadas por la misma región del cerebro (es decir, deben mostrar los mismos antecedentes filogénicos y ontogénicos).

Ninguna de las equivalencias etológicas sugeridas por el momento reúne estos criterios (Stein y cols., 1992; Rapoport y cols., 1992; Yadin y cols., 1991; Kruk, 1991).

12. TÉCNICAS DE IMAGEN CEREBRAL

Al igual que en 1940 se consideró el EEG como la prueba que iba a resultar definitiva para averiguar el funcionalismo cerebral, hoy en día las esperanzas están puestas en el desarrollo de las modernas técnicas de neuroimagen. Al comienzo eran la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN); en la actualidad la Tomografía por Emisión de Fotón Unico (SPECT) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (Trivedi, 1996). El modelo de investigación que persiguen estos estudios es similar: una muestra de casos (normalmente de 10 a 20) de TOC sin depresión y, si es posible no medicados, es seleccionada de diversas fuentes (lo que crea importantes sesgos) y se compara con otra muestra de "controles normales" (Berrios, 1995).

12a. Métodos estáticos.

Garber y cols.(1989) encontraron en un estudio con **Resonancia Magnética Nuclear (RMN)** prolongación de T1 (tiempo de relajación, tiempo que tardan los núcleos resonantes en volver a su posición original, alineados con el campo magnético permanente) en pacientes con TOC para la sustancia blanca frontal derecha en 32 pacientes con TOC en comparación con sujetos normales. Estos hallazgos sugieren alteraciones a nivel de la corteza frontal, sustancia blanca frontal, cíngulo y núcleo lenticular. La mayor diferencia encontrada entre T1 del lado derecho y T1 del lado izquierdo, para la sustancia blanca frontal en pacientes con respecto a controles, se correlacionó de forma significativa con la gravedad de la sintomatología en pacientes no tratados y con historia familiar de TOC. Sin embargo, Kellner y cols. (1991) no hallaron diferencias en una serie de parámetros de la RMN entre 12 sujetos con TOC y los controles (incluido el volumen de los núcleos caudados). Robinson y cols. (1995) en un estudio con RMN encuentran una disminución en el volumen de los núcleos caudados en pacientes con TOC. No encontraron diferencias volumétricas con sujetos sanos en corteza prefrontal, ventrículo lateral y 3° ventrículo. En este estudio la disminución del volumen del caudado no se correlacionó con la severidad de los síntomas.

Otros estudios con RMN recogen casos anecdóticos, por ejemplo, lesiones focales que afectaban al estriado (Weilburg y cols., 1989) y el núcleo caudado (Williams y cols., 1988) estaban relacionadas con el TOC y con "trastornos de movimientos compulsivos", respectivamente. No

esta claro el significado de estos casos (Berrios, 1995). Aylward y cols. (1996) han estudiado el volumen del núcleo caudado y putamen con RMN en 24 pacientes y 21 controles sanos. No hallaron ninguna evidencia de alteración estructural en el núcleo caudado de los pacientes afectos de TOC. Los pacientes de este estudio no presentaban aumento de los ventrículos cerebrales ni disminución del núcleo caudado. Explican las inconsistencias halladas en la literatura por la heterogeneidad del trastorno.

Jenike y cols. (1996) encuentran una reducción de la sustancia blanca total en pacientes con TOC. Observan también un aumento del volumen total de la corteza y del volumen de los opérculos. La severidad del cuadro clínico y las alteraciones en la memoria inmediata no verbal se correlacionan con el volumen del opérculo.

Behar y cols en el año 84, empleando **TAC**, observan una dilatación ventricular significativamente mayor en 16 adolescentes con TOC comparados con 16 controles, así como déficit perceptuales-espaciales, parecidos a aquéllos encontrados en pacientes con lesiones del lóbulo temporal. El cociente más elevado de ventrículo-cerebro en los adolescentes con TOC no se correlacionaba con déficit alguno de la función espacial-perceptual. Luxemburg y cols. (1988) observaron que 10 pacientes varones con TOC primario grave presentaron unos núcleos caudados de menor tamaño que los controles. Otros estudios no encuentran anomalías significativas con la TAC (Mc Keon y cols, 1984).

12b. Métodos dinámicos.

Estos procedimientos, aunque basados en conceptos simples, se llevan a cabo mediante técnicas y presunciones numéricas complejas y que, por lo tanto, son propensos a crear numerosos artefactos. La técnica asume para cada procedimiento que (Berrios, 1995):

- La intensidad de las "imágenes" refleja el nivel de la función anatomofisiológica.
- La región de interés es responsable de la función.
- La sensibilidad actual del procedimiento es suficiente; es decir que si no se observan cambios es porque no existen.
- Un aumento de la función se refleja en un aumento del flujo sanguíneo (y viceversa) en la región de interés.
- La población de neuronas responsable de la "función" tiene una "masa crítica" suficiente y es diferenciable, de tal modo que los cambios pueden "visualizarse" y no quedan enmascarados por disminuciones o "faltas" de cambio en las áreas vecinas (esto es importante por el limitado poder de resolución del procedimiento, que es "ciego" frente a cambios inferiores a 8 mm^2)
- Los síntomas son unitarios e independientes, es decir, son consecuencia de cambios en una función psicológica.

Estudios con **SPECT**. Hay que tener en cuenta que la naturaleza comparativa y relativa de los resultados obtenidos por este procedimiento los hace aún más susceptible de artefactos, y que, según se sabe, el método de Xenon posee menos sensibilidad que el de la HMPAO (Berrios, 1995). Machlin y cols. (1991) en un estudio con HMPAO hallaron que 10 sujetos con TOC tenían una "perfusión mediofrontal más elevada" que 8 controles. George y cols. (1992) estudiaron a 20 sujetos no medicados afectos del síndrome de Gilles de la Tourette (ST), 10 de los cuales padecían TOC comórbido, y a 8 controles. Los sujetos con ST presentaron un actividad elevada en la corteza frontal/visual derecha, en comparación con los controles. En el análisis comparativo entre el ST simple y el ST comórbido con TOC no se observaron diferencias significativas en cuanto al flujo regional.

Ahnant y cols. (1991) compararon 10 pacientes con TOC no deprimidos y 10 controles normales por medio de un dispositivo especial para la obtención de imágenes cerebrales con xenon-133 para

la medición general del flujo sanguíneo cerebral (FSCr) (en Berrios, 1995). Se observó una disminución global del FSCr hemisférico cortical en los pacientes, sobre todo en áreas frontales. Tras el tratamiento con clorimipramina, el FSCr medio para los hemisferios derecho e izquierdo aumentó a valores que no eran significativamente diferentes a los controles. Se demostró una correlación positiva también entre la puntuación Yale-Brown para el TOC y los valores del FSCr para el hemisferio izquierdo. Los autores concluyeron que el descenso cortical general del FSCr que se observa en el TOC parece afectar las regiones anteriores y que las anomalías son reversibles tras el tratamiento con clorimipramina.

Hollander y cols (1995) encuentran, sin embargo, un aumento en el flujo sanguíneo cerebral medida por el método del Xe133 en 7 pacientes con TOC tras provocarles una exacerbación de los síntomas por la administración oral de 0,5mg/Kg de m CPP.

Rubin y cols.(1992) compararon a 10 sujetos con TOC y 10 controles normales. No hubo diferencias entre estos grupos. Sin embargo, los autores encontraron correlación entre los valores del FSCr y la gravedad de los síntomas. En un estudio posterior (1995) estos autores encuentran aumento en la captación de HMPAO en 8 pacientes con TOC, previo al tratamiento en la corteza orbitofrontal, posterofrontal, y corteza parietal dorsal, de forma bilateral comparados con sujetos normales. Durante el tratamiento este aumento desapareció mostrando los pacientes una tasa de captación similar a la de los sujetos normales. En el estudio realizado previo al tratamiento se observó en los pacientes afectos de TOC una disminución en la captación de HMPAO en ambos núcleos caudados, reducción que persistió durante el tratamiento.

Molina y cols en 1994 publican un estudio realizado con SPECT en siete pacientes diagnosticados de TOC según los criterios de la DSM-III-R. Observaron hiperactividad de la región frontal anterior derecha, incluyendo el área orbitofrontal, y de los ganglios basales, de predominio derecho, así como menor perfusión en regiones hemisféricas posteriores izquierdas. Con el tratamiento se corrigió el hipermetabolismo. Estos mismos autores publican en el año 1995 en el que estudiaron 4 pacientes con SPECT y EEG antes y después del tratamiento. Observaron un aumento en la potencia eléctrica global, β y θ junto con un aumento en la perfusión de las áreas frontales. También hallaron un aumento de la potencia δ en regiones frontales y temporales derechas, junto a un aumento en la perfusión de ganglio basal derecho.

Harris (1994), en un estudio con SPECT y RMN, para localizar las anormalidades de perfusión

en el TOC en 10 pacientes, observan que: los pacientes afectos de TOC, tienen un aumento significativo de la perfusión en región mediofrontal y corteza frontal derecha y en cerebelo; y una disminución significativa de la perfusión en la corteza de asociación visual derecha. No encontraron diferencias en la perfusión de los ganglios basales respecto a los controles.

Lucey J.V. y cols. (1995) en un estudio con SPECT en 30 pacientes con TOC en régimen ambulatorio, encuentran reducciones en el flujo sanguíneo cerebral (técnica de 99mTc-HMPAO) en los pacientes en relación a los controles normales en 7 áreas cerebrales: corteza frontal superior derecha e izquierda, corteza frontal inferior derecha, corteza temporal izquierda, corteza parietal izquierda, núcleo caudado y tálamo derechos. Las diferencias regionales no fueron secundarias a una disminución global en la perfusión en los pacientes. La disminución del flujo sanguíneo en la región frontal inferior derecha se correlacionó positivamente con la gravedad de la sintomatología. Los autores encontraron relación entre los aspectos clínicos relacionados con el problema obsesivo con una correlación negativa estadísticamente significativa con el flujo en cortex frontal inferior izquierdo, frontal medial y parietal derecho. Las características relacionadas con la ansiedad y la conducta evitativa se correlacionaron positivamente con corteza frontal superior derecha e izquierda, frontal inferior derecha, frontal medial y lóbulo caudado y tálamo derecho e izquierdo. De esta forma distinguen dos patrones funcionales de distribución del flujo sanguíneo cerebral diferentes dependiendo de las distintas dimensiones clínicas.

Entre los estudios con **PET** encontramos en primer lugar el estudio publicado por Baxter y cols. (1987) en el que compararon 14 pacientes con TOC, 14 pacientes con depresión unipolar y 14 controles. Observaron que en los pacientes con TOC las tasas metabólicas absolutas estaban significativamente aumentadas en la circunvolución orbitaria izquierda y en ambos núcleos caudados. La tasa metabólica en dicha circunvolución, en relación con la tasa del hemisferio homolateral, se hallaba también significativamente aumentada en comparación con los controles y los sujetos afectos de depresión unipolar. Esta tasa permaneció elevada después del tratamiento farmacológico. Baxter y cols. publicaron similares resultados en 1988 comparando TOC y sujetos normales. El grupo de enfermos mostró un aumento del metabolismo en la totalidad de los hemisferios cerebrales, en la cabeza del núcleo caudado y en el giro orbital. En 1989 Baxter y cols. compararon 10 sujetos con depresiones unipolares, 10 con depresiones bipolares, 10 afectos de

TOC con depresión secundaria, 14 con TOC sin depresión importante y 12 controles. Observaron que las cifras medias de la tasa metabólica de la glucosa en la corteza anterolateral dorsal izquierda, divididas por las de la tasa global en el hemisferio homolateral, eran más elevadas en el TOC sin depresión. Los resultados obtenidos en el hemisferio derecho fueron similares. En 1992 estos mismos autores observaron en 9 sujetos con TOC un aumento del metabolismo de la cabeza del núcleo caudado en un estudio con PET. Este aumento se correlacionaba bien con el estado clínico y se corregía con el tratamiento disminuyendo la tasa metabólica cerebral local de la glucosa en el núcleo caudado significativamente después del tratamiento con fluoxetina o con terapia conductual. Berrios (1995) critica este trabajo por el pequeño tamaño de la muestra, por la ausencia de correcciones en numerosas correlaciones, y que la mayoría de los pacientes había sufrido anteriormente depresión importante. En este caso hubiera sido útil considerar un grupo de depresivos sin TOC como controles, ya que los cambios observados podrían estar causados por la depresión sin relación alguna con el TOC.

Swedo y cols. (1989b) compararon también pacientes con TOC y sujetos normales y encontraron un aumento del metabolismo de la glucosa en la región orbital izquierda y región sensoriomotora derecha y bilateralmente en el giro anterior cingular y área prefrontal lateral. Nordahl y cols. (1989) compararon a 8 pacientes no deprimidos con TOC y 30 controles y observaron en los pacientes un metabolismo normalizado regional más intenso, tanto en la corteza orbitaria frontal derecha como en la corteza orbitaria frontal anterior izquierda. Benkelfat y cols (1990), pertenecientes al mismo grupo investigador, comparan en un estudio con PET los resultados de pacientes con TOC sin tratamiento y otros tratados con clorimipramina. La comparación de los valores del metabolismo cerebral local de ambos grupos muestra una disminución relativa en regiones de la corteza orbital frontal y en el núcleo caudado izquierdo, y un aumento en otras áreas de los ganglios basales, incluyendo el putamen anterior derecho. Al comparar los datos de pacientes que responden bien a clorimipramina con los que no responden, se encuentran disminuciones significativas únicamente en el núcleo caudado izquierdo de pacientes que responden bien. Estos autores sugieren que la mejoría observada con clorimipramina en los síntomas obsesivo-compulsivos se asocia con el retorno del metabolismo regional cerebral a un nivel más cercano a la normalidad , en las áreas de la corteza orbital frontal y los núcleos caudados. Observaron que el aumento del metabolismo medio en el caudado izquierdo se asociaba con la mejoría de los síntomas obsesivo-compulsivos, pero no con la

mejoría del humor, postulando que el metabolismo de la glucosa incrementado encontrado en varias regiones cerebrales de los ganglios basales puede reflejar un efecto antidepresivo, mientras que la disminución del metabolismo podría representar un efecto antiobsesivo.

Martinot y cols. (1990) compararon 16 pacientes afectos de TOC sin depresión y 8 controles, y observaron que las tasas metabólicas regionales cerebrales de forma global y del cortex prefrontal lateral en situación de reposo eran más bajas en el TOC que en los controles, sin hallar diferencias entre pacientes tratados y sin tratar. La relación entre estriado/corteza en pacientes TOC era similar a los controles normales (Este cociente era un 1,5% menor en pacientes que en normales) aunque los valores absolutos del metabolismo global y regional eran menores en enfermos con TOC que en normales. Observaron también alteraciones en los test neuropsicológicos aplicados que valoran la memoria y la atención, por lo que sugieren que en el TOC hay una modificación de los sistemas generales de activación de la función cortical y una relación entre la disminución del metabolismo de la glucosa de la corteza prefrontal lateral y un déficit selectivo de la atención.

Horwitz y cols. (1991) estudiaron la asociación entre pares de regiones cerebrales en 18 pacientes adultos, con TOC iniciado en la infancia y en 18 controles emparejados con los anteriores. Las dos regiones en que se encontraron diferencias fueron la región parietal superior del hemisferio izquierdo, y el área temporal media del mismo hemisferio (que incluye principalmente la amígdala). En su mayor parte, las correlaciones que afectaron al núcleo caudado no discreparon entre los dos grupos. En el grupo con TOC las regiones anteriores límbica y paralímbica presentaron correlaciones significativamente menores que las regiones cerebrales posteriores. Este patrón fue especialmente destacado en la región temporal anterior media del hemisferio izquierdo. Los autores concluyen que el patrón de correlación en el TOC no se caracteriza por una pérdida global de integración funcional, sino, más bien, por reorganización funcional.

Sawle y cols. (1991) realizaron un estudio con PET a 6 sujetos con lentitud obsesiva y TOC. Observaron hipermetabolismo en la corteza frontal orbitaria, premotora y frontal media.. Swedo y cols. (1992b) observaron un descenso regional en el metabolismo cerebral normalizado de la glucosa a nivel frontal orbitario, en 13 pacientes con TOC tras el tratamiento con clorimipramina. Mindus y cols. (1991) a su vez, describieron una reducción en las tasas metabólicas orbitaria y del núcleo caudado después de la capsulotomía quirúrgica en 5 pacientes con TOC.

Algunos estudios enfatizan la importancia de la situación emocional en el momento del estudio y el

flujo sanguíneo cerebral. McGuire y cols. (1994) emplearon la tecnología PET en 12 ocasiones realizando cada scan a la vez que con un estímulo se conseguía en el sujeto diferentes niveles en la intensidad del síntoma. Se hallaron correlaciones positivas significativas entre la intensidad del síntoma y el flujo sanguíneo cerebral en el giro frontal derecho inferior, núcleo caudado, putamen, globo pálido, y tálamo, e hipocampo izquierdo y giro cingular posterior. Fueron evidentes las correlaciones negativas en el cortex prefrontal superior derecho y en la unión temporoparietal sobre todo en el hemisferio derecho. Los autores concluyeron que el aumento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza orbitofrontal, estriado, globo pálido y tálamo se relacionó con el impulso a realizar rituales, mientras que en el hipocampo y corteza cingular posterior corresponde a la ansiedad que los acompaña.

Perani y cols. (1995) observaron en 11 sujetos con TOC no tratados un aumento del metabolismo cerebral regional de la glucosa en el cíngulo, tálamo y complejo pálido-putamen. Después del tratamiento se observó un descenso del metabolismo en estas áreas. Las variaciones en el metabolismo cerebral se correlacionaron con la gravedad del cuadro clínico.

En un estudio muy reciente publicado por Schwartz y cols. (1996) se han estudiado 9 pacientes con TOC con PET antes y después de someterles durante 10 semana a una terapia de modificación de conducta. Examinan los resultados de forma aislada y junto a los que obtuvieron en un estudio previo. Encuentran que los pacientes respondedores al tratamiento de modificación de conducta muestran una disminución bilateral del metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado de forma bilateral, mayores que las observadas en los no respondedores. Los autores concluyen que el sistema prefrontal cortico-estrio-talámico está implicado en la mediación de los síntomas obsesivo-compulsivos.

Cottraux y cols. (1996) han realizado un estudio con PET en 10 pacientes diagnosticados de TOC, observando las diferencias en el patrón de actividad metabólica según se le presentara al sujeto un estímulo auditivo sin significación o con contenido obsesivo. Los pacientes no estaban deprimidos y mostraban sobre todo rituales de comprobación. Se emparejaron con 10 sujetos normales de la misma edad y sexo. Bajo estimulación de contenido obsesivo se observó actividad en zona temporal superior y orbitofrontal en los pacientes pero no en los controles normales. Los sujetos normales mostraron un mayor aumento del flujo sanguíneo en tálamo y putamen comparando los estados de reposo y estimulación , mientras que en los pacientes se encontró en región temporal

superior.. Cuando el estímulo neutro se presentó en primer lugar, los sujetos normales mostraron un mayor flujo sanguíneo en la región del caudado. Concluyen que su estudio sugiere anormalidades específicas en el procesamiento de la información en los ganglios basales y estructuras temporales en los pacientes con rituales de comprobación.

Cabe destacar un estudio publicado en 1996 por Breiter y cols. con **Resonacia Magnética Funcional** en el que observan un patrón de hiperactivación en el 70% de los pacientes de la muestra (n=10) en corteza medial orbitofrontal, lateral frontal, temporal anterior, cíngulo anterior así como caudado, núcleo lenticulado y amígdala. Estos resultados son consistentes con los hallazgos en estudios previos con SPECT y PET.

12c. Conclusiones

Aunque algunos resultados han sido inconclusos o inconsistentes, hay bastantes evidencias de que en el TOC existe una anormalidad fronto-estriatal. En lo expuesto anteriormente encontramos que el aumento de la actividad frontal ha sido el hallazgo más consistente en los estudios de neuroimagen del TOC. Aunque la localización cortical precisa varía de un estudio a otro, aproximadamente todos han encontrado hiperfrontalidad en zona medial derecha y/u orbital de la región frontal, excepto el trabajo de Martinot y cols. (1990). Estos autores encontraron hipometabolismo global de la sustancia gris e hipometabolismo normalizado en la corteza prefrontal lateral. Los autores argumentan esta discrepancia porque su muestra es de pacientes de mayor edad comparado con otras muestras y con una duración de la enfermedad mayor (18 años de media). En este estudio se incluyó también el estudio una vez mejorada la sintomatología, encontrando un aumento en el metabolismo de la glucosa. Uno de los pacientes recayó y en el scan realizado se observó nuevamente disminución en el metabolismo cerebral.

No está claro si las anormalidades observadas en el PET y SPECT son causa o efecto de la enfermedad. El aumento en la actividad frontal, en especial en la región orbitofrontal, se ha relacionado con un alto sentido de la responsabilidad, que da lugar a la aparición de sentimientos de culpa, rigidez, respuestas afectivas desproporcionadas (Insel y Winslow, 1990). Por las proyecciones corticales excitatorias glutamatérgicas al estriado, se desencadenan los actos motores repetitivos y las conductas rituales observadas en este trastorno. En el siguiente apartado explicaremos más detenidamente estas conexiones.

Es importante destacar que las áreas cerebrales implicadas en los estudios descritos son ricas en proyecciones serotoninérgicas. Las vías serotoninérgicas proyectan al cortex frontal a través del estriado y el cíngulo anterior (Molliver,1987). Es posible que exista una relación entre estas anormalidades frontales y una disfunción serotoninérgica, lo que ha sido sugerido como uno de los factores responsables de la fisiopatología del TOC (Barr y cols., 1992). Esta disfunción serotoninérgica explica la buena respuesta de este trastorno a fármacos con acción selectiva sobre este neurotransmisor (Zohar e Insel, 1987).

13. HIPÓTESIS ANATÓMICAS

La hipótesis anatómica considerada mas plausible para explicar la fisiopatogenia del TOC incluye la participación de las siguientes estructuras: los lóbulos frontales (Khanna, 1988), los ganglios basales (Wise y Rapoport, 1989; Rapoport y Wise, 1988; Rapoport, 1990), o ambas estructuras (Hantouche y cols., 1990; Insel, 1992; Insel y Winslow, 1992; Otto, 1992; Baxter, 1992; Baxter y cols., 1992; Rauch y Jenike, 1993). Se cree que las conexiones que existen entre estas estructuras forman un circuito que constituye la base de los fenómenos psicológicos, cuya disfunción daría lugar al síntoma.

Hasta la fecha las pruebas más evidentes de las alteraciones en los lóbulos frontales son las aportadas por los estudios de neuroimagen que muestran una menor actividad en la corteza orbitofrontal derecha (Benkelfat y cols., 1990) en la corteza frontal media (Hoehn-Saric y cols., 1991), y en la corteza orbitofrontal de ambos lados (Swedo y cols., 1992b). Como hemos comentado previamente se puede sospechar una alteración en la función del lóbulo frontal por los datos de los test neuropsicológicos.

Talairach y cols. (1973) realizaron un estudio en el que, estimulando la corteza cingulada, se provocaba en el individuo movimientos repetitivos y emociones que el sujeto sentía como ajenas, parecidas a los rituales obsesivos. Gray - Walter (1977), apoyándose en estudios de estimulación eléctrica y lesión de diferentes estructuras cerebrales, encuentra que la sobreactivación del sistema frontotemporal estaba relacionada con alteraciones afectivas, y la sobreactivación del sistema cingular provoca conductas compulsivas.

La corteza orbital se ha relacionado con la mediación de la ansiedad, con el control de impulsos y con la meticulosidad en la higiene en estudios realizados en animales. Hay evidencia también de que está relacionada con la inhibición y la extinción de la conducta, así como con la producción de comportamientos repetitivos, dependiendo del tipo de estimulación o lesión efectuada (Baxter, 1990a, Devinsky y cols., 1995). Las lesiones traumáticas en la región orbital producen trastornos de la conducta con respecto a la higiene, control de impulsos y regulación de la agresividad, generalmente inverso a lo visto en el TOC (Baxter y cols, 1990b). El estriado, particularmente el núcleo caudado, se sabe que está relacionado con el filtrado de la

información sensorial y posiblemente con el cognitivo también. De mayor interés es que las lesiones del caudado, de la parte que recibe proyecciones desde el cortex frontal dorsolateral y áreas orbitales, tiende a producir dificultades perseverativas parecidas en los animales (Baxter, 1990a).

Laplane y cols. (1989) describieron conductas estereotipadas carentes de finalidad en las lesiones bilaterales de los ganglios basales. Rauch y Jenike (1993) afirman que los ganglios basales están relacionados con el síndrome de Gilles de la Tourette, con la Corea de Sydenham o con "otros trastornos del movimientos" todos los cuales están "estrechamente relacionados con el TOC". En los estudios PET se observa aumento (Baxter y cols., 1988) o disminución (Baxter y cols., 1992) de actividad en el núcleo caudado derecho; y disminución de actividad en el núcleo caudado izquierdo (Benkelfat, 1990). Saint-Cyr y cols (1995) observaron que los pacientes con TOC precisan más práctica o más ayudas externas en la resolución de tareas cognitivas y de solución de problemas. Argumentan que la posible alteración en los ganglios basales en esta patología podría condicionar las conductas compulsivas, las obsesiones y rituales.

Aunque se han realizado esfuerzos para dar sentido a estos hallazgos, sigue sin resolverse cómo pueden compatibilizarse entre sí y con los hallazgos de PET relativos a los cambios en los lóbulos frontales.

Un modo de lograr dicha compatibilidad sería describir un modelo que diera coherencia a estos hallazgos, así como a las modificaciones observadas en las técnicas funcionales después del tratamiento (Berrios, 1995).

Alexander (1986) describe un circuito que incluiría las estructuras mencionadas: el cortex orbitofrontal, el caudado, el pálido, la pars reticulata de la sustancia negra, y los núcleos talámicos ventromedial y mediodorsal. En los lugares propuestos la alteración de subestructuras significativas estriatales conduciría a la producción de las obsesiones, compulsiones y tics observados en el TOC. La descripción de este circuito se complica más considerando los estudios que sugieren una asimetría funcional; de este modo se ha culpado a uno u otro hemisferio de ser la base del trastorno primario en el TOC (Berrios, 1995). Los **circuitos neuronales** relevantes en el TOC, se esquematizan de la siguiente forma:

- Proyecciones glutamatérgicas excitatorias desde la corteza al estriado.
- Proyecciones GABAérgicas inhibitorias desde el estriado al globus pallidus
- Proyecciones inhibitorias GABAérgicas del globus pallidus al tálamo.

- Proyecciones con neuronas excitatorias desde el tálamo a la corteza.

Las evidencias actuales sugieren que los ganglios basales están organizados en varios circuitos estructural y funcionalmente distintos, en conexión con la corteza y tálamo. Cada circuito está relacionado con una porción diferente del lóbulo frontal. Gracias a estos circuitos los ganglios basales participan en distintas funciones: esquema motor, oculomotor, procesos cognitivos y límbicos (Alexander y Crutcher, 1990). Estos circuitos talamocorticales incluyen dos vías de conexión paralelas con acciones contrarias sobre los núcleos del tálamo.

Desde zonas corticales específicas parten proyecciones glutamatérgicas excitatorias que seleccionan distintas partes del estriado (núcleo caudado, putamen y estriado ventral) que constituyen la estación de entrada de los ganglios basales. La porción efectora de los ganglios basales (segmento interno del globo pálido, parte reticulada de la sustancia negra y pálido ventral), por su alto índice de descarga espontánea ejerce un efecto tónico inhibitorio, mediado por GABA, en su núcleo diana en el tálamo. Este flujo inhibitorio está regulado por dos vías opuestas y paralelas. La **vía directa** va desde el estriado que envía eferencias inhibitorias (mediadas por GABA y sustancia P) a la sustancia negra y al pálido ventral, que a su vez ejercen un efecto tónico inhibitorio mediado por GABA en los núcleos del tálamo. La acción inhibitoria del estriado al excitarse, **frena la inhibición de estos núcleos en el tálamo.**

En la **vía indirecta** el estriado envía proyecciones que contienen GABA y encefalina al segmento externo del globo pálido. De aquí parten fibras inhibitorias GABAérgicas al núcleo subtalámico, del que salen proyecciones glutamatérgicas excitatorias al segmento interno del pálido, parte reticulada de la sustancia negra y parte ventral del pálido. El globo pálido externo ejerce una influencia tónica inhibitoria en el núcleo subtalámico. Al inhibirse éste por las fibras procedentes del estriado se suprime esta actividad desinhibiendo al núcleo subtalámico. Aumenta, pues, la actividad excitatoria proyectada a la parte interna del pálido, parte reticulada de la sustancia negra y núcleo ventral del pálido, **de forma que las eferencias de estos núcleos inhiben el tálamo.**

De esta forma los dos circuitos tienen acciones de signo distinto en los núcleos efectores de los ganglios basales (parte interna del globo pálido, parte reticulada de la sustancia negra y núcleo ventral del pálido), y consecuentemente, en el tálamo (Alexander y Crutcher, 1990).

El impulso sensorial sería transmitido a la corteza y de aquí al estriado (Rapoport y Wise, 1988). Si el estímulo es identificado con alguna representación sensorial almacenada en el estriado sus células

empiezan a descargar, inhibiendo de este modo a las células del pálido que proyectan al tálamo. La supresión de la entrada inhibitoria al tálamo libera los circuitos talamocorticales lo que permite la respuesta comportamental normal. Si la entrada sensorial dice que algo que estamos tocando está sucio, un grupo de células del estriado reconoce esta información sensorial y descarga vigorosamente al pálido que queda así inhibido. De esta forma disminuye la actividad eferente inhibitoria del pálido, liberando al tálamo. Se liberan los circuitos tálamocorticales que permiten la respuesta comportamental normal (retirar la mano). Una exageración de esta inhibición produciría una liberación cortical que conllevaría hiperactividad y la ejecución desproporcionada de estos actos motores, como se observa en los pacientes afectos de TOC.

Existiría una vía de activación de este circuito originada en la corteza cingular anterior, que transmitiría al mismo grupo celular del pálido a través de un grupo celular distinto al de las neuronas del estriado. El cortex cingular parece relacionado con la generación de conductas en ausencia de señales sensoriales apropiadas. Este circuito provee una señal siempre que el animal tiene que realizar un acto debido exclusivamente a motivación interna. Si las señales desde la corteza cingular al estriado convergen en el mismo grupo celular del pálido (responsable de producir comportamientos típicos de la especie), entonces la activación del cortex cingular servirá para liberar el comportamiento sin un estímulo sensorial apropiado. En el anterior ejemplo retiraríamos la mano sin que hubiese datos sensoriales de esta necesidad.

13a. Hipótesis frontoestriada

Se cree que en el TOC se produce una liberación del tálamo, que a su vez ocasiona una hiperactivación frontal, como se ha observado en las técnicas de neuroimagen, y que es la causante de la ejecución de actos motores de forma desproporcionada (ej. lavarse las manos). También el exceso de actividad en el cíngulo provocaría la ejecución del acto sin que medie un estímulo sensorial apropiado. Esta hiperactivación podría ser interpretada como una alteración en la descodificación de la información sensorial.

Baxter y cols. (1990, 1992) han propuesto dos teorías frontoestriatales diferentes implicadas en el TOC. La primera de ellas implica daño en las funciones de entrada y de reconocimiento del estriado. Baxter sugiere que los impulsos de agresión, peligro, limpieza, y sexo emergen a la conciencia creando la experiencia obsesiva. Las compulsiones pueden ocurrir como una respuesta

individual a esos contenidos no inhibidos. Los esfuerzos para combatir los impulsos obsesivos son de naturaleza cortical, resultando en pensamientos supersticiosos, rituales o conductas evitativas. El lugar de esta respuesta cortical es la región orbital del lóbulo frontal, que no está afectada por la patología pero que se hiperactiva de forma compensatoria.

La segunda teoría propuesta por Baxter y cols (1992) evita los conceptos enunciados previamente de la represión del caudado y la compensación del cíngulo. Proponen un modelo de circuito reverberante. Los circuitos eferentes desde la región orbital al núcleo caudado aumentan la inhibición del pálido. La inhibición del pálido reduce la inhibición del tálamo haciendo que esta estructura active la región orbital. Las conexiones excitatorias entre el tálamo y la región orbital del lóbulo frontal hace que el circuito se realimente y sea difícil interrumpirlo.

Esta 2ª teoría está muy relacionada con la teoría de Insel & Winslow (1990) que sugieren que el TOC es un ejemplo de hiperfrontalidad, representando lo contrario al síndrome frontal. De nuevo, las conexiones excitatorias e inhibitorias entre la corteza, el núcleo caudado y el tálamo están implicadas en la formación de un circuito corticoestriatal hiperactivo. De acuerdo con Insel & Winslow, la hiperfrontalidad se asociaría con el aumento de la preocupación y la culpa (especialmente implicada la corteza orbital), y la rigidez en los juicios. El aumento en la actividad del estriado se cree que tiene que ver con la emergencia de subrutinas repetitivas (MacLean, 1978) o hábitos como la comprobación o el arreglarse.

Rapoport and cols. (Wise & Rapoport, 1989; Rapoport, 1991) ofrecieron el primer modelo neuroetiológico del TOC. Este autor sugiere que el TOC representa una activación inapropiada o una liberación de patrones fijos de acción. En el modelo de Rapoport es importante la consideración de dos concepciones diferentes en el funcionamiento de los ganglios basales. En primer lugar los ganglios basales han sido considerados como el lugar donde se almacenan los programas motores innatos (Greenberg, MacLean & Ferguson, 1979; MacLean 1978; Murphy, MacLean & Hamilton, 1981); en segundo lugar los ganglios basales tienen, al menos en parte la función de puerta de entrada de los estímulos sensoriales que nos llegan (Caligiuri & Abbs, 1987; Schneider, 1984).

Una importante característica del modelo de Rapoport es la convergencia de dos estaciones en la recepción de las aferencias que llegan al estriado, la zona ventromedial del núcleo caudado y el núcleo accumbens. Una de las aferencias proviene de las áreas corticales de asociación y se piensa

que está implicada en el reconocimiento de objetos y sonidos (p.ej. la zona temporal superior e inferior). La otra procede de la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal. Rapoport sugiere que el estriado incluye grupos de células que actúan como detectores de estímulos. Postula esta autora también la existencia de otro engranaje en el estriado que constituiría un detector de la motivación interna. La activación del cingulo-detector de la motivación interna sería el responsable de la conducta compulsiva. Estos "engranajes" juegan un importante papel en el funcionamiento del circuito frontoestriado.

Según Rapoport, el aparato sensorial transmite la información al cortex y de aquí al estriado. Si el estímulo es similar a la información almacenada en el estriado, entonces las células del estriado comienzan a descargar, inhibiendo así las células del pálido que proyectan al tálamo. Un ejemplo es el reconocimiento de la suciedad. Si la información sensorial al estriado indica que las manos están sucias, un programa estriatal innato reconoce este "input" como suciedad. Este grupo de células comienza entonces a descargar vigorosamente y frena la descarga tónica de las células del pálido que normalmente inhiben a las células talámicas. De esta forma se liberan los circuitos talamocorticales que provocan la respuesta conductual normal a las manos sucias que es lavárselas. (Rapoport, 1991, p.87)

El segundo circuito convergente se origina en la corteza cingular anterior y transmite al mismo grupo de células del pálido a través de un grupo diferente de neuronas estriatales. Este circuito origina una señal cuando el individuo realiza una conducta debido exclusivamente a motivaciones internas. Cuando las señales desde la corteza cingulada al estriado convergen en un grupo de células del pálido, la conducta puede ser liberada en ausencia de estímulo sensorial., De esta forma el lavado de manos podría ser desencadenado por este "detector de la motivación interna" aunque no se observe suciedad. Una hiperactividad en el cíngulo o el estriado potenciaría este circuito. Rapoport sugiere que argumentos similares podrían ser utilizados referidos a las funciones cognitivas de los ganglios basales en relación a los pensamientos obsesivos.

Las teorías frontoestriatales son consistentes con las teorías serotoninérgicas y los resultados de la psicocirugía. Los estudios en animales sugieren que las concentraciones de serotonina y su receptor 5 HT-2 son altas en el núcleo caudado y accumbens (Pazos & Palacios, 1985). El estriado recibe densas proyecciones serotoninérgicas desde el rafe dorsal (Molliver, 1987).

La cingulotomía anterior (Whitty y cols., 1952) consiste en la escisión bilateral de la porción

anterior del giro cingulado. En la "tractotomía subcaudada" (Knight, 1964), las lesiones se realizan en la corteza orbital de forma bilateral, ventral hacia la cabeza del núcleo caudado. La leucotomía límbica (Kelly, 1980) combina lesiones bilaterales en las áreas orbitofrontales con lesiones bilaterales en el cíngulo anterior, mientras que la capsulotomía anterior (Nauta, 1973) requiere lesiones estereotácticas en la porción anterior de la cápsula interna. Se cree que la eficacia de la capsulotomía es mediada por la interrupción de las conexiones que, a través de la porción anterior de la cápsula interna conectan la corteza orbitofrontal con los núcleos talámicos de la línea media (Modell y cols., 1989). En todos los procedimientos expuestos se produce una interrupción a diferentes niveles de los circuitos considerados de vital importancia en el TOC por los teóricos neuroanatómicos.

13b. El sistema septo-hipocampal

Gray (1982) propuso una teoría neuropsicológica para explicar la ansiedad. Describió un sistema que denominó como "sistema de inhibición de conducta" (BIS). Gray considera que la ansiedad es un producto de la activación de este sistema. El BIS se activa por una amenaza real o una amenaza potencial: señales de castigo, falta de una recompensa, un estímulo nuevo o un miedo innato a un estímulo. Una vez que el sistema se activa se inhibe la conducta que estaba realizando, y aumenta el nivel de alerta y la atención.

Según Gray, el hipocampo tiene un papel especial en lo que respecta al procesamiento de la información. Puede funcionar de dos formas, controlando en que situación está todo en el entorno, como una función continua de monitorización y que no influye en la conducta en curso, y controlando la situación cuando la rutina se interrumpe por un estímulo amenazante. En este caso evalúa la situación de forma que el plan por el que estaba actuando se reanuda o se sustituye por otro nuevo. Cuando se produce una disarmonía entre el estímulo actual y el esperado, la conducta en curso se para, se intenta asimilar la nueva información y se prepara para una acción rápida y vigorosa para evitar cualquier amenaza o circunstancia inesperada (Gray, 1985).

Gray (1982) sugiere que las compulsiones y obsesiones podrían ser explicadas por su análisis. Si el BIS está hiperactivo, ciertos estímulos (objetos cortantes, sucios..) pueden ser etiquetados como importantes e investigados con mayor cuidado. El examen cuidadoso del objeto puede ser llevado a cabo abiertamente en forma de conducta comprobatoria. El lavarse las manos puede ser

considerado una forma de buscar la suciedad así como de limpiarla (Gray, 1982). La ansiedad aparecerá también cuando en la búsqueda de amenazas potenciales se detectan repetidamente eventos internos indeseados, como las impulsiones.

Gray encuentra que el principio de la acción ideo-motora (James, 1890) podría tener alguna importancia en la explicación de las fobias de impulsión obsesivas. Este principio sugiere que el pensar en una acción particular será en sí misma la forma principal de provocarla. De esta forma el comprobar continuamente si uno tiene un impulso peligroso aumentará la probabilidad de experimentar realmente ese impulso. Gray sugiere que la naturaleza intrusiva y repetitiva de los impulsos obsesivos podría surgir en este sentido, del proceso de comprobación para asegurarse continuamente de que este impulso no existe. Sugiere que la mayoría de los fenómenos obsesivos pueden explicarse como anormalidades del sistema septohipocampal. La mayoría de los síntomas, cognitivos y conductuales, son producto de la búsqueda persistente del estímulo potencialmente peligroso. Esta teoría no es acorde con las actuales evidencias a favor de la hipótesis frontoestriada.

Gray describe un sistema neuroanatómico que podría explicar la experiencia general de la ansiedad, más que la experiencia específica del TOC. El controlar las amenazas del entorno es un mecanismo común a todos los trastornos por ansiedad. Por ejemplo los sujetos con ataques de pánico continuamente controlan su pulso, así como en los trastornos por ansiedad generalizada se intentan controlar las amenazas futuras (Tallis & de Silva, 1992).

14. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS.

14a. Uso de la electroencefalografía en el estudio de las funciones cognitivas superiores (FCS)

La utilización de EEG y potenciales evocados se ha utilizado clásicamente en neurología para la detección y análisis de actividades anormales discontinuas, como por ejemplo las espigas, y el de la actividad de fondo. El diagnóstico de las funciones cognitivas superiores mediante técnicas de cartografía cerebral computerizada ha experimentado un gran avance en los últimos años debido al abaratamiento de los potentes equipos informáticos empleados en el análisis de la señal electroencefalográfica.

Cada vez son más numerosas las referencias en la literatura científica sobre la aplicación experimental al diagnóstico psicológico y psiquiátrico de las técnicas de análisis de la actividad eléctrica cerebral, bien del electroencefalograma cuantitativo (EEG), bien de los potenciales evocados cerebrales (Barceló y cols., 1996). La relativa novedad y el interés intrínseco despertado por las técnicas de imagen cerebral ha motivado un auge en la técnica de la cartografía eléctrica cerebral (CEC) (Duffy, Iyer y Surwillo, 1989; Expósito, Martín-Loeches y Rubia, 1991; García de Leon, 1988; García de Leon y cols., 1990; Gevins y cols., 1994; Martin Loeches y cols., 1993; Posner y Raichle, 1994; Szava y cols., 1994).

El estudio de las funciones cognitivas superiores plantea diferencias frente al uso convencional del EEG en cuanto al objeto de estudio, la metodología, los presupuestos teóricos y la interpretación de los datos (Barceló, 1996). El uso convencional del EEG ha sido el diagnóstico neurológico de los trastornos del sistema nervioso central y periférico: tumores, epilepsía, enfermedades metabólicas o nutricionales...El examen del EEG tiene como objeto proporcionar una prueba topográfica que ayude a identificar el tipo de lesión y su localización. En el caso del estudio de las funciones cognitivas superiores el funcionamiento cerebral no se conoce con exactitud. Se hace necesario entonces manejar constructos teóricos tales como la atención selectiva, atención dicótica, memoria a corto y largo plazo, anticipación motora, aprendizaje conceptual.... El estado actual de conocimientos no permite explicitar la función cerebral subyacente a una función cognitiva superior (FCS) normal o anómala. (Barceló, 1996)

Existen también diferencias en cuanto al modelo teórico de función o disfunción cerebral. En el modelo neurológico se asume la localización y especialización en una función. Al tratar de lesiones neurológicas generalmente se piensa en estructuras anatómicas localizadas. Al tratar con FCS se trabaja a un nivel hipotético diferente en donde juega un papel fundamental la implicación de las áreas asociativas de la corteza cerebral.

Los modelos actuales para explicar el funcionamiento de las FCS son afines a las hipótesis de acción de masa y de equipotencialidad enunciadas por Karl Lashley entre 1920 y 1950 (Boring, 1978). Estas dos hipótesis cuestionan el modelo compartimentalizado de la función cerebral en el estudio de las FCS, sin ser por ello contrarias al principio de localización de la función cerebral. De este modo una misma función puede ser perturbada por lesiones en distintas partes del SNC. La investigación electrofisiológica actual carece de un modelo consolidado por lo que es necesario recurrir a modelos psicológicos de funcionamiento cognitivo para plantear hipótesis de trabajo.

Los estudios en flujo sanguíneo cerebral (rCBF) en sujetos normales durante la ejecución de tareas psicológicas apoyan un modelo de procesamiento en paralelo y distribuído sobre amplias áreas cerebrales. El sólo hecho de pensar en objetos o en sus nombres aumenta el flujo sanguíneo cerebral en múltiples áreas corticales de asociación próximas a las áreas sensoriales (Friston y cols., 1991; Petersen y cols., 1988). De ello se ha inferido que las FCS son el resultado de la actividad de un número limitado de redes o circuitos neurales interconectados recíprocamente (Goldman-Rakic, 1988; Mesulam, 1990) Esta propuesta sugiere que las relaciones entre cerebro y conducta son a la vez localizadas y distribuídas (Barceló y cols., 1996).

Ya que el modelo teórico del que se parte en el estudio de las FCS mediante EEG es diferente al modelo teórico en el que se basa la interpretación del EEG convencional, es lógico pensar que la metodología de uno u otro examen es diferente. En neurología las variables de interés en relación al EEG son el sexo, la edad, las drogas, el contenido en O_2 /CO_2 y toxinas, las lesiones cerebrales, la estimulación sensorial, el estado metabólico y el ciclo sueño/vigilia, entre otras. No es posible relacionar la señal de EEG con un proceso cognitivo, ya que no se pueden medir los procesos cognitivos "per se", sino sus productos o concomitantes con la conducta. Las variables en el estudio de las FCS se derivan mediante un proceso de inferencia a partir de ciertos constructos teóricos (p.ej. la memoria), y la mayoría de ellas son definidas en términos de la estructura de una tarea y de unas instrucciones administradas durante la misma. La validez de un estudio de EEG

dependerá de la eficacia con la que se hayan aplicado los controles metodológicos necesarios para singularizar unas variables cognitivas mientras que se eliminan o se mantienen constantes otras (Gevins y Schaffer, 1980).

En psicología los protocolos de examen se denominan tareas porque examinan la ejecución de una conducta generalmente activa en el sujeto. Tanto en estos estudios como en el EEG convencional se trata de prevenir los artefactos de movimiento, se controlan los defectos sensoriales, se fija la mirada, la edad, el sexo, la distancia a la fuente de estímulos, la iluminación ambiental, el tipo de estímulo, el contraste, el color, la intensidad y frecuencia de la estimulación, etc. En los estudios psicológicos se han de controlar también los aspectos puramente conductuales y cognitivos.

14b. El montaje de electrodos

Para el registro de potenciales lentos, propios de los procesos cognitivos superiores, se requieren electrodos no polarizables. El electrodo más utilizado es el de plata clorada (Pivik y cols., 1993). Previo al comienzo del registro ha de reducirse la impedancia eléctrica en el punto de contacto entre el electrolito y la piel. Para ello se limpia la superficie de la piel con alcohol a 90° y se erosiona ligeramente la piel con papel de lija fino, tratando de reducir la impedancia a un valor menor de 5.000 ohmios.

Se debe cuidar la colocación correcta de los electrodos en el cuero cabelludo, siguiendo el proceso señalado en el sistema internacional 10-20 (Jasper, 1958; revisado en American Electroencephalographic Society, 1991). El montaje más usado en la literatura para los electrodos de referencia es el de mastoides unidos o el de lóbulos auriculares unidos. El programa de software Neuroscan, utilizado en nuestro estudio, permite hacer observaciones frecuentes de la impedancia durante la sesión, de forma que se mantengan bajas e iguales en ambos electrodos de referencia.

La derivación y el número de electrodos han de ser acordes al tipo de procesos estudiados y a los centros putativos de origen cerebral (Beaumont, 1983). La posición del electrodo de referencia determina la distribución de los campos eléctricos, y por lo tanto, la interpretación de los posibles cambios del EEG registrados (Henriques y Davidson, 1991).

14c. Análisis de frecuencias

La transformación de los registros del EEG en datos matemáticos es la base del análisis espectral, y un paso más es la confección de mapas de actividad cerebral de Duffy y cols. (1979), en que sobre la representación de una cabeza humana se otorgan colores a los valores en cada electrodo de un punto del espectro de potencia, y al espacio entre electrodos se le otorga el valor obtenido de la interpolación de valores entre tres o cuatro de los electrodos. Los mismos autores en 1981 describen la técnica llamada "Statistical Probability Mapping" (SPM), para posibilitar las comparaciones estadísticas punto a punto entre los mapas de diferentes sujetos o grupos. El equipo utilizado por nosotros permite la realización de mapas de actividad eléctrica cerebral, mapas de la distribución de ondas del EEG y de los potenciales evocados con su distribución a lo largo del tiempo y la construcción de mapas SPM, que muestran la significación de las diferencias de una de las medidas (la amplitud de la onda de un PE, por ejemplo), sobre los diferentes electrodos y entre ellos en cada período del análisis. Sobre el análisis espectral, estas técnicas no arrojan ventajas de tipo cuantitativo, pero sí permiten un mejor análisis para el ojo humano, apreciándose diferencias o tendencias que podrían pasar desapercibidas en un simple manejo numérico.

En el registro de los sujetos puede aparecer un ritmo α persistente, con una forma de la onda muy parecida a una onda sinusoidal pura. En otras ocasiones la forma de la onda puede ser muy compleja y guardar poco parecido con una onda sinusoidal. Cada patrón complejo encontrado en el EEG puede ser simulado al añadir juntas un conjunto de ondas sinusoidales de diferente frecuencia, amplitud y fase. Una onda compleja en cuanto forma puede ser sintetizada desde un número de simples ondas sinusoidales puras. El análisis de frecuencias o análisis espectral es el inverso a esto. Separa la onda en sus diferentes componentes de frecuencia. Esta transformación se realiza por medio de la función matemática conocida como Transformada Rápida de Fourier, basada en el análisis de la composición del EEG por diferentes tipos de bandas de frecuencia (α, β, θ y δ). En teoría se necesita un número infinito de componentes de frecuencia para representar una onda compleja. En la práctica actual se obtiene una representación aceptable combinando los 8 a 10 primeros componentes en las series. Las amplitudes que componen el análisis de las series de Fourier son a menudo expresados como valores promedio cuadrados. El resultado de representar estos datos se llama "power spectrum" . El análisis espectral no se usa en la práctica rutinaria del

EEG. Se usa, sin embargo, en mapas topográficos del cerebro. El análisis computerizado de esta información permite describir la distribución y las diferencias estadísticas para cada banda de frecuencia, esto último en el caso de realizarse comparaciones entre un paciente y un grupo control o entre dos grupos de sujetos, por medio de la t de Student.

Se ha de tener especial cuidado en el registro de los sujetos para evitar diferencias debidas a artefactos, e incluso recurrir a sucesivos estudios, en caso de duda, sobre zonas que muestren una actividad significativamente anormal pero no parezcan estar clínicamente relacionadas con la patología presentada. Se debe mantener un estado de alerta completo. La aparición de ondas θ en la línea media sagital puede ser el primer signo de adormecimiento, y la indicación para corregirlo. Los movimientos oculares, tanto con los ojos abiertos como cerrados, son también importantes fuentes de artefactos sobre los electrodos frontales, así como la presencia de ciertos aparatos eléctricos en las cercanías, como un electrocardiógrafo o buscapersonas, o la tensión muscular del paciente, que debe prevenirse con una postura adecuada.

La distribución del espectro de frecuencias empleado tradicionalmente lo divide en bandas δ (0.1-3.5 Hz), θ (4-7.5 Hz), α (8-13 Hz) y β (más de 13 Hz).

- Banda α (8-13 Hz): Actividad rítmica. Registrado con el individuo despierto. Su amplitud es de 5 a 100 mV (casi siempre menor de 50 mV). Se observa mejor con los ojos cerrados, en estado de inactividad mental y relajación. La amplitud del ritmo α se atenúa con los ojos abierto, atención y esfuerzo mental. El ritmo μ se incluye en esta banda (7-11 Hz). Ocurre en regiones centrales y centroparietales durante la vigilancia. No se atenúa con los ojos abiertos.
- La banda β (>13 Hz) se asocia con la actividad cortical, sobre todo en tareas cognitivas o con carga emocional, y también con la búsqueda por el sujeto de estructura en los estímulos (Ray y Cole, 1985). Es una actividad rítmica consistente en una variedad de frecuencias mayores de 13 Hz. La amplitud es casi siempre menor a 30 mV. Se pueden observar bajo un amplio rango de condiciones.
- Banda θ (4-8 Hz). Se observa en la somnolencia y sueño superficial. Puede ser rítmico o altamente irregular en su carácter. Se consideran anormales en el sujeto sano despierto. Pestche y cols. (1986), sin embargo, las han implicado en tareas intelectuales.
- Banda δ (< 4 Hz). Se observa en el sueño profundo y se observa comúnmente en los adultos, con irregularidades al despertar. Esta actividad es la de máxima amplitud recogida en el EEG.

14d. Potenciales evocados

El estudio de potenciales evocados permite estudiar conjuntamente medidas psicológicas de procesos cognitivos y medidas electrofisiológicas de funcionamiento cerebral (Donchin y cols, 1978). Esta posibilidad de estudiar simultáneamente procesos psicológicos y cerebrales hace que el estudio de potenciales evocados sea el método de elección para estudiar los correlatos fisiológicos de las disfunciones cognitivas que se dan en los distintos trastornos psicopatológicos (Towey y cols, 1994).

Los potenciales evocados son pequeñas fluctuaciones de la actividad eléctrica espontánea del cerebro (recogida en el electroencefalograma) que están ligadas en el tiempo a la aparición de un evento. Este evento puede ser de distinta naturaleza: visual, auditivo, somestésico... Diferenciar la actividad eléctrica asociada a la aparición del evento de la actividad eléctrica espontánea independiente del evento, es un proceso complejo. Para distinguirlo se hace un promedio de distintos fragmentos del electroencefalograma que contienen estas fluctuaciones de forma que la actividad espontánea se anula al ser aleatoria y no se modifica de forma fija en relación con el evento, mientras que la actividad eléctrica generada en respuesta al evento sigue un patrón constante en relación a éste. La forma de las ondas varía con el tipo de estímulo sensorial, la localización de los electrodos y la duración de los fragmentos promediados (épocas). En general, están formadas por un número de deflecciones positivas o negativas que se suelen nominar como P y N respectivamente, seguido de un número que corresponde con la latencia o tiempo que tarda en aparecer la onda a partir de la aparición del estímulo. En general, tres clases de datos se derivan de el análisis de las ondas y se utilizan clínicamente (Duffy y cols, 1989):

- Medidas de la latencia de varios picos y depresiones desde el momento en que aparece el estímulo.
- Medidas del tiempo comprendido entre un pico determinado y una depresión concreta.
-Medidas de la amplitud de los picos y las depresiones.

Potenciales Evocados Visuales (PEV): Representan la actividad eléctrica inducida en la corteza visual al estimular con una luz la retina. Se suelen analizar 250ms, pero si no se obtiene

se obtienen casi siempre tres picos. El primer pico es negativo y ocurre con una latencia de aproximadamente 75ms. La onda más prominente es un pico positivo, llamado P100, con una latencia de 100ms. A continuación con una latencia de 145 ms se observa un pico negativo (N145).

Potenciales Evocados Auditivos (AEP): Un estímulo acústico breve como puede ser un click o un tono grave, inicia una serie compleja de cambios en los potenciales extracelulares de amplias áreas del cerebro , que pueden ser recogidos en los electrodos del cuero cabelludo como AEP. Estos potenciales se dividen típicamente en base a su latencia en tres categorías: de corta latencia (<10ms, también llamados potenciales del tronco), de mediana latencia (10-50ms), y de larga latencia (>50ms).

Potenciales Evocados Somestésicos: Son los potenciales generados en la corteza somestésica por un estímulo eléctrico. También estos se dividen en potenciales de corta, mediana y larga latencia.

P300: La P300 es una onda simétrica positiva, máxima en regiones parietales y centrales cercanas a la línea media, con una latencia que varía entre 250 a 600 milisegundos dependiendo de los estímulos y de factores individuales diferentes de unos sujetos a otros. El método más utilizado para obtener la P300 es llamado "The oddball paradigm". Consiste en la presentación de un estímulo infrecuente o no esperado interpuesto de forma aleatoria entre estímulos iguales y frecuentes (Sutton, 1965). En la mayoría de los estudios el estímulo inesperado difiere del estímulo más común en términos de frecuencia o intensidad. El método que aumenta la P300 y que suele usarse en conjunción con el "oddball paradigm" consiste en que el sujeto preste atención al estímulo infrecuente y que ignore el común (Picton y Hillyard, 1974). La P300 se ve después de percibir el estímulo inesperado, pero no se observa después del estímulo frecuente. Existen distintos parámetros que pueden hacer variar la P300 como son la edad, el nivel de atención y la dificultad de la tarea utilizada.

Es posible que la P300 refleje no sólo procesamiento posterior de la actividad sensorial, sino también actividad en la corteza de asociación anterior, si se elige una tarea que nos permita valorar la P300 y que necesite la función del lóbulo frontal. En individuos con daño frontal se encuentran fallos en la realización de tareas en que el individuo debe responder a un estímulo y al resto no (Malloy y cols, 1985). Hay una dificultad para inhibir el acto motor necesario para dar la respuesta, en los casos en que tienen que ignorar el estímulo.

Simpson y cols (1977) publicaron que la P300 era máxima en la región centroparietal siguiendo al estímulo inesperado, y máximo en la región mediofrontal siguiendo al estímulo frecuente, coincidiendo esto con una inhibición del acto motor necesario para dar la respuesta. En la práctica clínica se puede utilizar el electrodo Pz como para evaluar el valor de la P300 tras el estímulo infrecuente (Polich, 1992)

Electrodos profundos situados en humanos han sugerido que, al menos algunos aspectos de la P300, son generados en la porción hipocampal del lóbulo temporal medial (Halgren y cols., 1980; McCarthy y cols., 1989; Smith y cols., 1990). Sin embargo otros estudios realizados en pacientes a los que se les ha extraído el lóbulo temporal (Johnson, 1988; Smith y Halgren, 1989), pacientes con accidentes cerebrovasculares (Knight, 1990; Onofrj y cols., 1992) y monos (Paller y cols., 1992), indican que la formación hipocampal contribuye relativamente poco en las medidas de la P300 (Polich y cols, 1993). De especial importancia son los estudios que implican la unión temporoparietal en la generación de la P300 (Verleger y cols, 1994; Yamaguchi y Knight, 1991, 1992). Si la actividad de la P300 representa un evento unitario o es la suma de distintos procesos es actualmente una cuestión no resuelta, aunque las evidencias sugieren que es consecuencia de la actividad de diferentes fuentes neuronales que contribuyen a su distribución en las distintas zonas representadas en el cuero cabelludo. (Johnson, 1989.; Knight, 1989).

15. WISCONSIN CARD SORTING TEST (WCST)

Dado el amplio uso de este test en diversos estudios de investigación y los hallazgos contradictorios publicados en la literatura, creemos que merece la pena exponer en un apartado independiente una breve revisión sobre lo publicado acerca del test y la metodología empleada en nuestro estudio.

15a. Utilidad general del WCST

EL WCST ha sido en general considerado como el prototipo de tarea de razonamiento abstracto, y se ha implicado al lóbulo frontal en su ejecución (Stuss y Benson, 1986). El WCST se utilizó originalmente como test de razonamiento abstracto y formación conceptual en pacientes con lobectomía unilateral (Milner, 1963). Este trabajo temprano reveló un bajo rendimiento en este test de pacientes con lesiones frontales en relación a pacientes con lesiones en otras áreas, lo que permitió la adopción generalizada de este test como indicador de disfunción frontal. (Abbruzzese y cols, 1995; Kawasaki y Maeda, 1993; Drewe, 1974; Knight y cols, 1995; Kimberg, 1993; Lezenweger, 1994; Stuss y Benson, 1984; Weinberger, Berman y Zee, 1986).

15b. Inconsistencias

Sin embargo, hay datos de que la realización del WCST es sensible a alteraciones más generales del SNC, puede ser alterado por patología focal fuera del lóbulo frontal o por la adquisición de una enfermedad cerebral (Stuss y Benson, 1986). Muchas de las críticas derivan de la incapacidad del WCST para discriminar pacientes frontales de aquellos con lesiones en otras áreas (Anderson y cols, 1991; Eslinger y cols, 1985; Heck y Brier, 1986; Hermann y cols, 1988; Knight y Grabowecky, 1995; Shallice y Burgess, 1991) e incluso de sujetos normales (Mountain y Snow, 1993; Van der Broek y cols, 1993).

Anderson y cols. (1991) examinaron 91 pacientes frontales y no frontales con TAC y RMN tres meses después de la aparición del daño cerebral, pero no encontraron relación entre el tamaño y el lugar de la lesión y la realización del WCST. Concluyen que el WCST no es un

buen indicador de la presencia o ausencia de daño frontal, y proponen su uso sólo para valorar las funciones cognitivas en general, tales como el razonamiento abstracto o la rapidez en cambiar esquemas cognitivos, independientemente del lugar de la lesión. Después de una extensiva revisión de la literatura, Mountain y Snow (1993) concluyen que no hay datos que apoyen la utilidad del test, como marcador de disfunción frontal para propósitos clínicos o de investigación.

Datos a favor y en contra de participación frontal en el WCST.

Dada la diversidad morfológica y funcional del cortex frontal y sus interacciones con las regiones cerebrales posteriores es fácil entender las dificultades encontradas al intentar utilizar el WCST como indicador específico de daño frontal. Las inconsistencias pueden ser explicadas de diversas formas. Primeramente la definición de las variables cognitivas es difícil. Hay datos de que el lóbulo frontal toma parte en diversas tareas cognitivas, como funciones motoras, atención, alteraciones en la conciencia, emoción y personalidad, percepción, funciones visuoespaciales, discurso y lenguaje, memoria cognición y funciones ejecutivas (Stuss y Benson, 1986). Un conocimiento bien fundado y la operacionalización de estos términos parece ser un prerrequisito para la validación del WCST como un instrumento diagnóstico útil en la clínica neuropsicológica.

En segundo lugar, la mayor parte de las evidencias acerca de la utilidad del WCST como instrumento diagnóstico de daño frontal provienen de enfermos neurológicos. Sin embargo, cuando se utilizan muestras clínicas, el tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión parece ser un factor de confusión. La asociación entre los datos del WCST y la lesión frontal aparece tres semanas después de la lesión (Milner, 1963), pero no en los pacientes crónicos examinados tres meses después de la lesión o más tarde (Anderson y cols., 1991). Una sólida interpretación de los datos requiere la comparación con individuos normales. Estudios previos han comparado el patrón de respuesta de pacientes neurológicos y psiquiátricos con individuos normales, pero, hasta la fecha hay pocos estudios que estudien la actividad eléctrica frontal durante la realización del test en individuos normales (Marenco y cols., 1993; Nagahama y cols., 1995).

En tercer lugar es evidente que la realización de una tarea tan compleja como es el WCST

implica múltiples regiones cerebrales. Dada la diversidad funcional y morfológica de la corteza frontal y su interacción con áreas cerebrales posteriores, no es cuestionable la dificultad de utilizar los resultados obtenidos en la realización del WCST para concretar el lugar de un posible daño frontal. De hecho, muchos estudios de neuroimagen han observado activación de varias áreas.

La activación del cortex prefrontal dorsolateral es el resultado más consistente hallado en los estudios de PET, Y SPECT. (Catafau y cols., 1994; Marenco y cols.,1993; Rezai y cols, 1993; Rubin y cols, 1992; Weinberger y cols, 1986). Aumentos en el flujo cerebral de otras áreas más alejadas como la corteza sensoriomotora primaria izquierda, premotora izquierda y área motora suplementaria, corteza parietal izquierda, opérculo derecho, cerebelo, han sido también descritas. (Nagahama y cols., 1995)

Especial mención merecen publicaciones acerca de la posible implicación hipocampal dado que se requiere el funcionamiento de la memoria de trabajo para la realización del test de WCST (Kimberg y Farah, 1993; Upton y Corcoran, 1995). Además, pacientes epilépticos diagnosticados de esclerosis en el hipocampo muestran daños más serios en la realización del WCST que pacientes epilépticos con un foco frontal o temporal, como revela la RMN (Upton y Corcoran, 1993).

15c. Investigación con ERP

A pesar de la buena resolución espacial mostrada por los estudios de PET y RMN, no es posible detectar con estas técnicas alteraciones en el procesamiento de la información. De esta forma, los estudios con PET no permiten distinguir los períodos de respuesta correcta e incorrecta, ni ofrece una imagen dinámica de los diferentes subprocesos en una escala temporal fina. Cambios funcionales rápidos revelados por los potenciales evocados pueden ser útiles para desenmascarar la relación entre las funciones frontales y la miscelánea de operaciones cognitivas rápidas en juego durante la realización del WCST (Birbaumer y cols., 1990). Un precedente es el estudio de Mattes, Cohen y cols.(1991), que comparando las ondas de latencia tardía, así como la CNV en una muestra de pacientes esquizofrénicos con una de normales. Los potenciales evocados de larga latencia son más útiles en la valoración del lóbulo frontal que los potenciales evocados sensoriales (Stuss y Benson, 1986).

15d. Versión clásica del WCST

Como explicamos en la introducción, este test consta de 64 cartas con distintas figuras. Las cartas se diferencian entre si por el número de elementos (de 1 a 4), el color (azul, verde, amarillo y rojo), o la forma de los mismos (triángulo, estrella, cruz, y círculo). Las combinaciones de cada uno de estos tres criterios (4 número x 4 color x 4 forma) determina el número total de cartas. En la prueba se le informa al paciente que debe colocar cada una de las cartas administradas en uno de los cuatro mazos que se le muestran como guía. Deberá depositarlos en cada mazo de acuerdo al criterio que crea conveniente. No se le explica que los tres posibles criterios a seguir son el color, la forma y el número, ni que estos van cambiando durante la prueba tras un número determinado de ensayos correctos. El individuo tendrá que adivinar el criterio de clasificación atendiendo a la información dada por el examinador que únicamente responderá si o no dependiendo de que empareje las cartas según el criterio correcto o no. Cada 10 ensayos correctos el criterio se cambia sin previo aviso.

El individuo tendrá que advertir el cambio y encontrar el nuevo criterio. La prueba se acaba al completar 6 categorías correctamente, o cuando se agotan las 64 cartas. Los procesos cognitivos evaluados mediante este test mediante distintos índices de respuesta son: la dificultad para descubrir las reglas de categorización (número de categorías correctas), el total de respuestas correctas, el dar la misma respuesta errónea de forma repetida (perseveración), y el número de errores cometidos de forma aislada (errores aleatorios).

II. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

PLANTEAMIENTO

Las teorías neuroanatómicas que intentan explicar la fisiopatogenia del TOC han dirigido su atención hacia el funcionamiento del lóbulo frontal, ganglios basales y las interconexiones entre estos sistemas y las estructuras límbicas. El auge reciente de la neuroimagen por técnicas funcionales se ha dirigido fundamentalmente a aportar evidencias que sustenten estas teorías, sobre todo estudios con SPECT, PET y RMN. A pesar de la buena resolución espacial de estas técnicas, no permiten detectar alteraciones en el procesamiento de la información, no ofrecen una imagen dinámica de los diferentes subprocesos puestos en marcha en la ejecución de tareas cognitivas en una escala temporal fina.

Una línea de investigación del estudio neuropsicológico del TOC es la detección de alteraciones cognitivas concretas asociadas con el trastorno. El uso de potenciales evocados permite el estudio conjunto de medidas psicológicas de procesos cognitivos y medidas electrofisiológicas de funcionamiento cerebral, así como la variación de la actividad neuronal en las distintas regiones cerebrales en relación a cada uno de los subprocesos cognitivos, necesarios para la realización de determinadas tareas.

La identificación de alteraciones concretas en el procesamiento de la información, así como el efecto del tratamiento farmacológico sobre ellas, puede sugerir áreas adicionales para la intervención clínica en el TOC. La electroencefalografía ofrece además le ventaja de ser una técnica barata y disponible en la clínica.

Entre las explicaciones e hipótesis que los distintos autores barajan acerca de las disfunciones cognitivas en el TOC, se encuentra la dificultad que se ha observado en estos pacientes para realizar tareas que requieren aprendizaje por el mecanismo de ensayo y error, y en tareas en que se requiere el cambio de patrones cognitivos. Estos estudios apuntan hacia la existencia en el TOC de una alteración en los mecanismos frontales de inhibición que permiten al individuo seleccionar una pauta de actuación correcta, a la par que se inhiben las incorrectas. Esta disfunción ocasiona que, a pesar de que los pacientes conozcan la pauta correcta, encuentren muchas dificultades para actuar de acuerdo con ella. En este proceso de

inhibición tiene un papel fundamental el lóbulo frontal y el caudado, que la mayoría de los autores han considerado relacionados con la sintomatología obsesivo-compulsiva según hemos expuesto en la introducción. Esta dificultad para los procesos inhibitorios frontales podría condicionar la aparición de pensamientos obsesivos y conductas repetitivas.

Se puede incluso especular con la posibilidad de que la patología obsesivo-compulsiva y los déficits cognitivos observados sean dos alteraciones, de distinta naturaleza, pero que se pueden activar mutuamente e incluso lleguen a realimentarse. En cualquier caso, la identificación de déficits cognitivos en pacientes con TOC, mediante técnicas objetivas, no invasivas y accesibles clínicamente, supondrían una valiosa información. Estos déficits cognitivos podrían ser utilizados así mismo como indicadores de estado.

HIPÓTESIS

- Los pacientes con TOC presentarían una disfunción consistente en una incapacidad para cambiar el patrón cognitivo, lo que se pondría de manifiesto durante la ejecución del WCST.
- Esta disfunción llevaría consigo unos correlatos neurofisiológicos, que pueden ser evaluados mediante potenciales evocados.
- Dicha disfunción ocasionaría una alteración en el procesamiento de la información, lo que se reflejaría en una modificación de la latencia y amplitud de la P300.
- Las alteraciones conductuales y electrofisiológicas halladas podrían considerarse marcadores de estado en el TOC, por lo que se modificarían hacia la normalidad tras la mejoría clínica con el tratamiento farmacológico.

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. SUJETOS

-Criterios de inclusión.

1. Pacientes ambulatorios con diagnóstico de Trastorno Obsesivo-Compulsivo según los criterios del DSM IV.
2. Edad comprendida entre los 18 y 50 años.
3. Nivel cultural y grado de comprensión suficiente para realizar la entrevista y las exploraciones.

-Criterios de exclusión.

1. Antecedentes de retraso mental y antecedentes de epilepsía.
2. Pacientes que presentaran en el momento del estudio criterios para cualquier otra enfermedad psiquiátrica o neurológica, incluyendo depresión mayor, o una puntuación en la escala de Hamilton para la depresión mayor a 10, así como los que durante su evolución hubieran presentado síntomas psicóticos.
3. Historia reciente de abuso de drogas, incluyendo alcohol, según los criterios del DSM IV.
4. Evidencias de alteración neurológica focal en la historia clínica.

2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La media de edad de los 18 pacientes seleccionados con TOC fue de 25,8 (Mediana = 23,5, s.d.7,3; rango=26; min=18; max=44). El 55,6% de ellos fueron hombres y el 44,4% mujeres. Unicamente en la P300 se incluyó un sujeto más, varón de 30 años de edad. El registro de este sujeto no fue válido para el resto de las condiciones por exceso de ruido. Los sujetos normales utilizados como muestra control en las condiciones de ojos abiertos, cerrados y P300 tenían la misma edad y el mismo porcentaje hombre-mujer, ya que se seleccionó una muestra con las mismas características que los pacientes. En la tarea del WCST la muestra de sujetos normales es mayor. La media de edad de esta muestra de 24 sujetos normales fue de 20,5 años (mediana = 22,5; Rango 16; min=18; max=34). 13 de estos sujetos fueron mujeres (54,2%) y el 11 hombres (45,8%).

En cuanto al nivel cultural diremos que todos los pacientes tenían los estudios primarios y secundarios realizados, excepto una mujer de 44 años que únicamente tenía terminados los estudios primarios. Doce de ellos estaban en la actualidad cursando estudios universitarios. En la muestra de individuos normales todos eran jóvenes universitarios.

En cuanto a las variables clínicas merece la pena destacar que 10 de los pacientes era la primera vez que recibían tratamiento farmacológico. Sólo dos de ellos habían requerido ingreso en la Unidad de Hospitalización breve aunque con una duración menor a 5 días continuando el tratamiento ambulatoriamente. El resto de los pacientes no han requerido hospitalización hasta la fecha.

Dos de los pacientes cumplían criterios diagnósticos de trastorno de la personalidad (Anancástica y narcisista), aparte de rasgos de personalidad obsesiva presentes en todos en mayor o menor medida.

De los 18 pacientes de la muestra, 2 de ellos decidieron no seguir tratamiento farmacológico, recibiendo únicamente psicoterapia de apoyo por lo que se excluyeron del grupo de pacientes tratados. En 3 pacientes hubo que eliminar el registro postratamiento por ruido en el mismo. En 13 de los pacientes incluidos en el estudio fue posible repetir el estudio completo tras la mejoría clínica. Merece la pena destacar que en este grupo estaban incluidos todos los pacientes de la muestra inicial con mayor nivel de psicopatología. Para aminorar la confusión que el factor aprendizaje puede suponer en las modificaciones observadas en pacientes tratados con clorimipramina, seis de

ellos realizaron el estudio en un primer momento con tratamiento farmacológico y realizaron el 2º estudio tras reaparecer la clínica al abandonar el tratamiento farmacológico.

3. PROTOCOLO

- Filiación y antecedentes, enfermedad actual.
- Firma del consentimiento informado.
- Diagnóstico mediante la entrevista clínica estructurada para la DSM III-R,: SCID (Spirtzer y cols, 1987).
- Escala de obsesiones y compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS) (Goodman y cols., 1989a, 1989b).
- Escala de valoración de la depresión de Hamilton (1960).
- Escala H.A.R.S. para valorar la ansiedad en el momento del estudio.
- Realización de registro electroencefalográfico durante cuatro estados: ojos abiertos, ojos cerrados, estimulación auditiva (Paradigma de odd-ball para estudio de la P300), realización del WCST, junto con las tareas control.

Se seleccionaron 19 pacientes diagnosticados de TOC y 19 controles normales de las mismas características en lo referido a edad, sexo, lateralidad y de similar nivel cultural.

Dado que hasta la fecha pocos estudios han centrado su atención en el estudio de los potenciales evocados de larga latencia generados durante la realización del WCST, planteamos la realización de un estudio previo con 24 sujetos normales acerca de los correlatos fisiológicos durante la realización del WCST. Este estudio ha sido publicado en este año por nuestro equipo (Barceló, Sanz y cols., 1997).

Tras realizar el estudio en los pacientes con TOC, se les sometió a Tratamiento farmacológico con Clorimipramina, excepto dos de ellos que tuvieron que recibir un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (Fluoxetina) debido a los efectos secundarios de la Clorimipramina. Dos de los pacientes rehusaron tomar tratamiento farmacológico dado que el cuadro clínico era leve y no les interfería gravemente con su vida sociolaboral. Tras dos semanas como mínimo de observarse clara mejoría en el paciente se repitió todo el protocolo previamente expuesto. Comparando los resultados previos y posteriores al tratamiento.

Seis de los pacientes que acudieron a la consulta con tratamiento farmacológico y estables

clínicamente realizaron el estudio en un primer momento con el tratamiento retirándoselo después y repitiendo el estudio una vez que reapareció la clínica. En estos pacientes se evita que el efecto del aprendizaje actúe como una variable de confusión a la hora de evaluar la mejoría de las medidas realizadas. .

4. REGISTRO DE SUJETOS.

El estudio se realizó con el sistema **NeuroScan** con dos ordenadores interconectados de forma que en uno el sujeto realizó las tareas y en el otro se efectuó el registro. El electroencefalograma (EEG) se registró con electrodos de Ag/AgCl desde las posiciones FP1, FP2,F3, F4, F7, F8, Fz, T7, T8, Cz, P4, Pz, P3, O1, O2 del Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958; revisado en American Electroencephalographic society, 1991), con referencia a mastoides ligados. El electrodo de tierra se situó en la posición FPz. La impedancia se mantuvo siempre por debajo de 5KW. Dos canales más sirvieron para registrar los movimientos oculares verticales y horizontales. Las señales de EEG y EOG fueron amplificadas con el sistema SYNAMP de NeuroScan con un filtro de paso bajo a 50Hz, y una pendiente superior a 12 dB/octava. La señal será digitalizada a razón de 250 Hz y almacenada en disco óptico para su posterior análisis. La contaminación debida a la actividad ocular vertical y horizontal será corregida de acuerdo a la fórmula de Semlistch, Anderer, Schuster y Presslich (1986).

El procedimiento del registro consistirá en los siguientes pasos:

- Información al paciente de las características de la prueba. Se empleó un tiempo especialmente en los pacientes para explicar las características del equipo con el fin de tranquilizar y resolver posibles dudas y fantasmas, por ejemplo el miedo a recibir una descarga eléctrica....Una vez tranquilos se evaluó el nivel de ansiedad de los pacientes con la escala de ansiedad de Hamilton.
- Instalación del sujeto en un sillón de brazos , instruyéndole sobre la necesidad de mantenerse despierto y relajado, en una habitación con la menor estimulación visual y auditiva posibles, situado a unos 80 cm de la pantalla.
- Adaptación del casco con los electrodos y los electrodos auriculares y de artefactos, medición de la impedancia (por debajo de 5 kilohmios) y calibración del aparato.
- Registro de **ojos abiertos** y de **ojos cerrados** durante 5 minutos aproximadamente, con control

visual del EEG en la pantalla.

- Registro electroencefalográfico para el estudio de la **P300** con el **"odd-ball paradigm"**. En nuestro caso utilizamos estimulación auditiva, presentando al individuo dos sonidos de diferente frecuencia de forma bilateral. Se pidió a los sujetos que presionaran el botón izquierdo del ratón cada vez que escuchaba el sonido diferente (1500 Hz, 100 ms con una rampa de elevación y de caída de 10 ms y 80 dB SPL), entre el "background" de tonos con menor tono (800 Hz). Se almacenaron los datos de conducta del sujeto, con el fin de comprobar que la tarea se realizó correctamente. El análisis de la amplitud del potencial evocado y de la latencia (tiempo que tarda en aparecer la amplitud máxima de potencial), se realizó en el electrodo Pz. La ventana de tiempo utilizada fue entre 250 y 350 ms.
- Realización el WCST y de las tareas control tal y como explicamos en el siguiente apartado.

5. WCST

Dada la escasez de publicaciones acerca de la medición de potenciales evocados durante la realización del WCST , decidimos ampliar la muestra de sujetos normales realizando un estudio previo en sujetos normales acerca de los correlatos neurofisiológicos durante la realización el WCST. Se pretendió estudiar la actividad cortical durante los dos procesos cognitivos que se consideraron puestos en marcha durante la realización del test (proceso de búsqueda de nueva categoría y automatización del criterio correcto). Posteriormente se estudió el patrón de activación en los pacientes diagnosticados de TOC objeto de estudio de este trabajo de investigación, evaluando las diferencias respecto a la población normal. Los sujetos fueron examinados de nuevo tras mejorar con el tratamiento farmacológico examinando si había variación en el patrón de activación y en que sentido se producía esta variación.

En particular nos interesamos por los procesos de búsqueda de una nueva categoría al principio de cada nueva serie, así como compararlo con la consolidación del criterio correcto de clasificación al final de cada serie. Estos dos procesos han sido adecuadamente conceptualizados en "Attentional set shifting paradigms" como "Extradimensional shifts" e "intradimensional shifts",(ver glosario) respectivamente. (Roberts, Robbins, 1988; Roberts y cols, 1994). Estos dos procesos se estudiaron en el grupo de individuos sanos y en el grupo de pacientes con TOC de forma independiente, comparando posteriormente los dos grupos. Estas mismas características se estudiaron en el grupo de pacientes tras el tratamiento farmacológico.

Con este propósito, la versión computerizada del WCST fue desarrollada y adaptada principalmente en dos formas. Primeramente la ambigüedad presente en los criterios de clasificación de la versión standard fue eliminada para incrementar la ratio señal/ruido en los ERP promedios (Ver Nelson, 1976). Un 30% de las cartas de la versión original puede ser clasificada correctamente bajo dos ó mas criterios simultáneamente. Por ejemplo, un triángulo amarillo, verde o rojo puede ser correctamente clasificada bajo el criterio de forma mientras que el examinador sigue el criterio de número. La eliminación de la ambigüedad al comienzo de cada serie permite facilitar la corrección automática del test. En segundo lugar, la longitud

de las series se redujo de 10 a 7 ensayos y el número total de series se aumentó a 18. Esto fue necesario para conseguir un número suficiente de épocas en los promedios. El que la serie sea más corta se compensa eliminando la ambigüedad de las respuestas. Como en el original, los sujetos tienen feed-back de sus respuestas después de cada ensayo.

Con el fin de diferenciar la actividad específica asociada a la realización del WCST de lo que corresponde al procesamiento de los estímulos sensoriales, acto motor de presionar el ratón, etc, se elaboraron tres tareas control. En la primera de ellas (WPASS) el material del test, las cuatro cartas guías y la carta a clasificar fue presentado al sujeto de la misma forma que en el WCST. El sujeto tenía únicamente que mirar pasivamente al centro de la pantalla. Las cartas aparecían en la pantalla durante 1500 ms, y cambiaban automáticamente con un intervalo entre ensayos aleatorio entre 3000 y 4000 ms. En la segunda de ellas (WPRESS) se ,le pide al sujeto que para cambiar de ensayo presione alternativamente el botón derecho e el izquierdo del panel de respuestas. Finalmente en la 3ª tarea (WCOL), los sujetos habían de clasificar las cartas según el criterio color durante toda la tarea.

5a. Estímulo

La versión computerizada del WCST incorporada en el NeuroStim Inc. package, fue usada como modelo de tarea, pero el protocolo de administración se modificó para mejorar el control de la tarea y eliminar las respuestas ambiguas. Con este propósito, 64 cartas de color fueron montadas a través del Stim Package según el material original de la versión standard del WCST (Heaton, 1981). Las cartas varían en la forma (triángulo, estrella, cruz y círculo), color (azul, verde, amarillo y rojo), y número (uno, dos, tres y cuatro). la carta estímulo fue presentado en la pantalla del ordenador, a 80 cm de distancia en frente del sujeto, formando cada carta un ángulo visual de 2,8° de ancho y 3,5° de alto. Cuatro cartas fueron presentadas en la parte superior de la pantalla captadas por un movimiento de los ojos con un ángulo visual máximo de 12° horizontales. El mismo material visual utilizado para el WCST fue utilizado en otras tres tareas control. La medida del tiempo y la secuencia del estímulo, como se describe abajo, fueron también idénticas para las cuatro tareas. A los sujetos se les pidió que miraran un punto fijo durante la realización de la tarea. En el diseño experimental, la secuencia del estímulo y la codificación de las respuestas fueron programadas y controladas a través del

módulo gentask del paquete Stim.

El material empleado para las tareas control fue exactamente el mismo excepto el "feedback" que se modificó según requerían las tareas.

5b. Procedimiento

Se administraron primeramente las tareas control en el siguiente orden: WPASS, WPRESS, WCOL y en último lugar el WCST. De esta forma se trató de evitar los sesgos provocados en las tareas control por el conocimiento de las reglas de clasificación del WCST. Tratando de controlar la variable de confusión "aprendizaje" en la evaluación de los cambios sucedidos tras el tratamiento, seis de los pacientes realizaron el estudio previamente con tratamiento y fueron reevaluados tras la aparición de la clínica al retirar el tratamiento.

Cada ensayo de la versión computerizada del WCST comenzó con la aparición en la parte superior de la pantalla del ordenador de 4 cartas y una carta en la esquina inferior derecha de la pantalla. La carta de la esquina inferior derecha ha de ser emparejada con una de las 4 cartas de la parte superior. Al sujeto se le da un panel con 4 botones que se corresponden con las cartas de arriba (el botón situado más a la izquierda se corresponde con la carta que aparece en la parte superior izquierda, el situado más a la derecha, con la carta que aparece en la parte superior derecha...). Debían de sujetar el panel con las palmas de las manos y presionar los botones con los dedos pulgares. El sujeto era informado de haber clasificado correcta o incorrectamente la carta por un sonido generado por el ordenador (2000 Hz cuando la clasificación había sido correcta y de 500 Hz en caso de que fuera incorrecta, de 300 ms de duración). Este tono se producía después de 1600 ms tras haber presionado el botón. El tiempo entre los ensayos variaba aleatoriamente entre 3000 ms y 4000 ms. No hubo tiempo límite para clasificar las cartas aunque se le dijo a los sujetos que los realizaran en el menor tiempo posible y a puntuar el máximo posible como correctas.

En la versión standard del test de Wisconsin, el sujeto no es informado de los tres criterios posibles de clasificación y de que estos criterios pueden variar a lo largo de la tarea. La finalidad de informar a los sujetos e incluso dedicar 5 minutos para que el paciente se familiarice con el test y asegurarnos de que ha comprendido el procedimiento, fue restringir la

influencia de variables como la inteligencia, y permite ver con más claridad la actividad eléctrica generada en los ensayos en que el sujeto trata de dar con el criterio correcto y los ensayos en los que se consolida el criterio correcto de clasificación hacia el final de la serie. El WCST se administró en dos partes con 18 ensayos cada una. Las series (ensayos en los que se mantiene fijo el criterio de clasificación) estaban compuestas por 7 ensayos cada una. A diferencia del WCST tradicional, en que el criterio de clasificación cambiaba cada vez que el sujeto realizaba 10 ensayos correctos, en nuestro estudio el criterio de clasificación cambiaba cada 7 ensayos al margen de que las clasificaciones previas hubieran sido correctas o no. El orden de las categorías y la presentación de las cartas a clasificar dentro de cada serie fueron elegidas de forma semialeatoria con las siguientes restricciones: el color, la forma y el número de categorías debían de aparecer el mismo número de veces y la eliminación de los ensayos ambiguos en los 4 primeros ensayos de la serie. Se define ensayo ambiguo a aquel que puede ser clasificado de forma correcta atendiendo a dos o más criterios (Nelson, 1976). La eliminación de los ensayos ambiguos facilita la corrección del test y mejora la relación señal/ruido en el análisis de los potenciales evocados. Como hemos señalado previamente el test fue dividido en dos bloques de una duración de 15 minutos, con un periodo de descanso entre ellos de 5 minutos.

5c. Variables dependientes

El 2° y 3° ensayo de cada serie fueron promediados juntos en una onda. A esta condición la hemos denominado WIS23 y hemos considerado que el 2° y 3° ensayo reflejan la búsqueda activa de un nuevo criterio de clasificación, tras haber sido el individuo informado que el criterio de clasificación ha cambiado. Se incluyó en la promediación el 3° ensayo a pesar de que el individuo encontrara el criterio correcto en el 2°, ya que se asumió que aún no se había consolidado el nuevo criterio de clasificación.

El ensayo 6° y 7° correctos de cada serie fueron promediados juntos obteniéndose la condición WIS67 que ha sido considerada indicativa de la automatización del nuevo criterio de clasificación.

Los primeros ensayos de cada serie se promediaron juntos siempre y cuando fueran incorrectos. La onda resultante, que refleja la condición WIS1 ha sido evaluada como un

indicador de la anticipación del cambio de categoría al finalizar la serie.

En las tareas control se emplearon sólo los ensayos correctos.

5d. Análisis de los potenciales evocados

Se realizaron épocas con los datos del EEG continuo desde 200 ms previos a la aparición del estímulo hasta 1500 ms después. Las ondas resultantes del promedio fueron ajustadas a la línea de base preestímulo (desde los 200 ms previos). Las ondas de los potenciales evocados correspondientes a WIS23 y WIS67 se componen de 60 ensayos en cada promedio (rango 55-72), mientras que WIS1 contiene la mitad de ensayos. Los movimientos oculares se corrigieron ensayo por ensayo utilizando el procedimiento standard de corrección lineal (Semlistch, Anderer, Schuster & Presslich, 1986). Se excluyeron los ensayos en los que el potencial era superior a 75 mV.

Se calcularon las ondas promediadas del potencial evocado para cada tipo de ensayo, en cada electrodo y en cada uno de los sujetos. Los valores medios de los componentes del potencial evocado se obtuvieron en 5 ventanas diferentes, considerando las latencias de aparición de los distintos componentes de las ondas: P50 (30-80 ms); P100 (80-120 ms); N150 (120-180 ms); P200 (180-270 ms); P3a (270-350 ms); P3b (350-450 ms); Slow Wavel (SW1, 450-800 ms); y Slow Wave 2 (SW2, 800-1200 ms). La decisión de utilizar estas ventanas fue tomada tras examinar la onda realizada con la media de los datos de todos los individuos. Las mismas ventanas fueron estudiadas en las tareas control.

Las dos primeras ventanas (P50 y P100) reflejan el procesamiento visual temprano, los períodos N150 y P200 reflejan la orientación espacial, la ventana P3a y P3b examina los efectos en el potencial evocado de la nueva tarea; y las dos últimas ventanas (SW1 y SW2) examinan los efectos de la tarea sobre los potenciales cerebrales tardíos. No hemos examinado los potenciales evocados generado por el feedback ya que pueden estar influidos por la expectación o por factores motivacionales.

Se observaron en un primer momento las diferencias entre ventanas entre cada uno de los momentos del WCST (condiciones WIS1, WIS23 y WIS67) partiendo de la hipótesis de que las condiciones WIS1 y WIS67 habían de ser prácticamente iguales, ya que el individuo no es capaz de anticipar el cambio de criterio; y que las principales diferencias habían de observarse entre las condiciones WIS23 y WIS67, reflejando los distintos procesos cognitivos puestos en marcha.

Se comparó posteriormente las ventanas de las tareas control entre sí y con la tarea del Wisconsin.

Para ello se utilizó en el WCST el valor medio de la suma de las tres condiciones (WIS1, WIS23, WIS67).

Se realizaron comparaciones entre las variables descritas en un examen intragrupo y otro intergrupo.

IV. RESULTADOS

1. ANÁLISIS ESPECTRAL

1a. Ojos abiertos y ojos cerrados

Se estudió la potencia en cada uno de las 4 bandas clásicamente consideradas ($\alpha,\beta,\delta,\theta$) en cada uno de los electrodos. En el análisis estadístico se realizó una comparación de medias con la t de student utilizando la "pooled T" en los casos en que se cumplía el supuesto de igualdad de varianzas (test de Levene), y la "separate T" cuando no se cumplía este supuesto. Se realizó también la prueba de Mann Whitney, para medidas no paramétricas. Unicamente en la banda α se encontraron diferencias significativas a nivel de P3 ($P<0,05$), Pz ($P<0,05$) y fue casi significativo en P4 ($P= 0,064$). También se observaron diferencias significativas en O1 ($P<0,05$) y O2 ($P<0,05$). Estos niveles de significación estadística aparecían tanto en las pruebas paramétricas como no paramétricas. En la tabla expuesta a continuación (tabla I) exponemos los valores para cada electrodo en esta banda α.

En los 13 sujetos que se realizó el estudio tras el tratamiento farmacológico se realizó una comparación de medias de la potencia máxima en la banda α con los sujetos normales. Se mantuvieron las significaciones que aparecían en los sujetos sin tratamiento, excepto en el electrodo P4 en el que se igualaban las medias, a pesar del diferente tamaño de la muestra.

Estas diferencias de potencia no se correlacionaron con la puntuación en la escala de Yalebrown, ni con el nivel de ansiedad en el momento del estudios medido por la escala de Hamilton para la ansiedad.

El mismo análisis se realizó en la condición de ojos cerrados, comparando las diferencias entre sanos y enfermos en la potencia total de las distintas bandas. En esta condición no se halló ninguna diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los electrodos. En la banda α desaparecieron las diferencias observadas en la condición ojos abiertos.

Tabla I. Valores de la potencia eléctrica en mV^2 para sanos (S) y enfermos (E) en la condición ojos abiertos en la banda α.

	Banda α (mV^2)	S.D.	Tstudent / Mann Whitney
Fp1	S. 1,21	0,85	no significativo
	E. 0,84	0,37	
Fp2	S. 1,19	0,8	no significativo
	E. 1,00	0,5	
F3	S. 1,8	1,2	no significativo
	E. 1,2	0,7	
Fz	1,61	1,28	no significativo
	1,34	0,62	
F4	S. 1,69	1,14	no significativo
	E. 1,31	0,68	
F7	S. 1,4	1.02	no significativo
	E. 1,09	0,81	
F8	S. 1,15	0,72	no significativo
	E. 0,99	0,53	
T7	S. 1,79	1,39	no significativo
	E. 1,24	0,97	
T8	S. 1,39	0,86	no significativo
	E. 0,96	0,52	
P3	S. 4,84	3,77	P= 0,015 / P< 0,05
	E. 2,35	1,38	
Pz	S. 5,54	3,9	P= 0,016 / P<0,05
	E. 2,88	1,88	
P4	S. 3,83	2,65	no llega a la significación
	E. 2,41	1,67	P= 0,06
O1	S. 4,93	5,39	P= 0,016/ P<0,05
	E. 1,5	0,97	
O2	S. 4,65	5,24	P= 0,02 / P<0,08
	E. 1,56	0,84	

2. ANÁLISIS DE POTENCIALES EVOCADOS

2a. P300

Se escogió la ventana de tiempo entre 250 y 350 ms para calcular la amplitud máxima de esta onda en cada uno de los sujetos. Se midió también la latencia de tiempo en que la onda tarda en alcanzar su pico máximo. Se hizo una comparación de medias con la t de student para muestras independientes entre sanos y enfermos para la amplitud del potencial y la latencia. Las medidas fueron hechas en el electrodo Pz tal y como aconseja la literatura (Picton, 1992; Donchin y cols., 1986, 1988; Johnson, 1993). Se halló un valor medio de la amplitud del potencial en Pz significativamente menor en el grupo de enfermos, con una $p<0,05$ en las pruebas paramétricas y $P<0,03$ en las no paramétricas. En cuanto a la latencia de aparición del pico máximo fue mayor en los enfermos con una significación estadística de $P=0,012$ en la T de student y $P=0,011$ en la prueba de Mann-Whitney. En los sujetos de nuestra muestra diagnosticados de TOC no se observó componente P300 tras el estímulo frecuente, de la misma forma que no se observa en sujetos normales.

Realizando una MANOVA para un factor (sano- enfermo) de la amplitud y de la latencia de la P300 y covariando por el nivel intelectual, evaluado por años de estudios como una variable continua, no se modificaron las significaciones estadísticas. Tampoco se modificó la significación cuando la variable "nivel intelectual" fue agrupada en categorías ordenadas (estudios primarios, secundarios y universitarios).

La amplitud del potencial no mostró ninguna correlación con la gravedad de la psicopatología en el momento del estudio (escala de Yale brown), ni con el nivel de ansiedad (HAS). La latencia mostró un coeficiente de correlación de Pearson de 0,5 con el nivel de ansiedad, estando éste cercano a la significación estadística ($P<0,08$). Tampoco se observó correlación con las subescalas de obsesiones y compulsiones. Se crearon dos grupos de enfermos según tuvieran un claro predominio de obsesiones en el cuadro clínico, compulsiones o un cuadro mixto. No hubo diferencias significativas entre grupos. De los 19 pacientes 13 fueron reexaminados tras el tratamiento, una vez comenzada la mejoría clínica. La puntuación global en la escala de Yalebrown en este subgrupo de pacientes pasó de una media= 41,92 (s.d. 10.61) a una media = 27, 1538 (s.d.. 10,99). Se observó que la amplitud del potencial aumentaba con el tratamiento sin llegar a la significación estadística

(ver tabla). La latencia era prácticamente la misma en el grupo de individuos tratados. La comparación de medias se realizó mediante la prueba t para medidas repetidas y el test de Wilcoxon no habiendo significación en ninguna de ellas. Se creó una nueva variable con la diferencia entre la puntuación en la escala de yalebrown pre y postratamiento. No se halló ninguna correlación entre esta nueva variable y las diferencias en la amplitud del potencial en Pz, en los sujetos previo al tratamiento y después del tratamiento con clorimipramina. Tampoco se halló ninguna correlación entre la amplitud y la latencia de la P300 tras el tratamiento y la dosis de tratamiento. Finalmente destacar que tanto los sujetos sanos como los pacientes presionaron el ratón tras los estímulos infrecuentes correctamente.

TABLA DE VALORES Y SIGNIFICACION DE LA P300 PARA SANOS Y ENFERMOS.

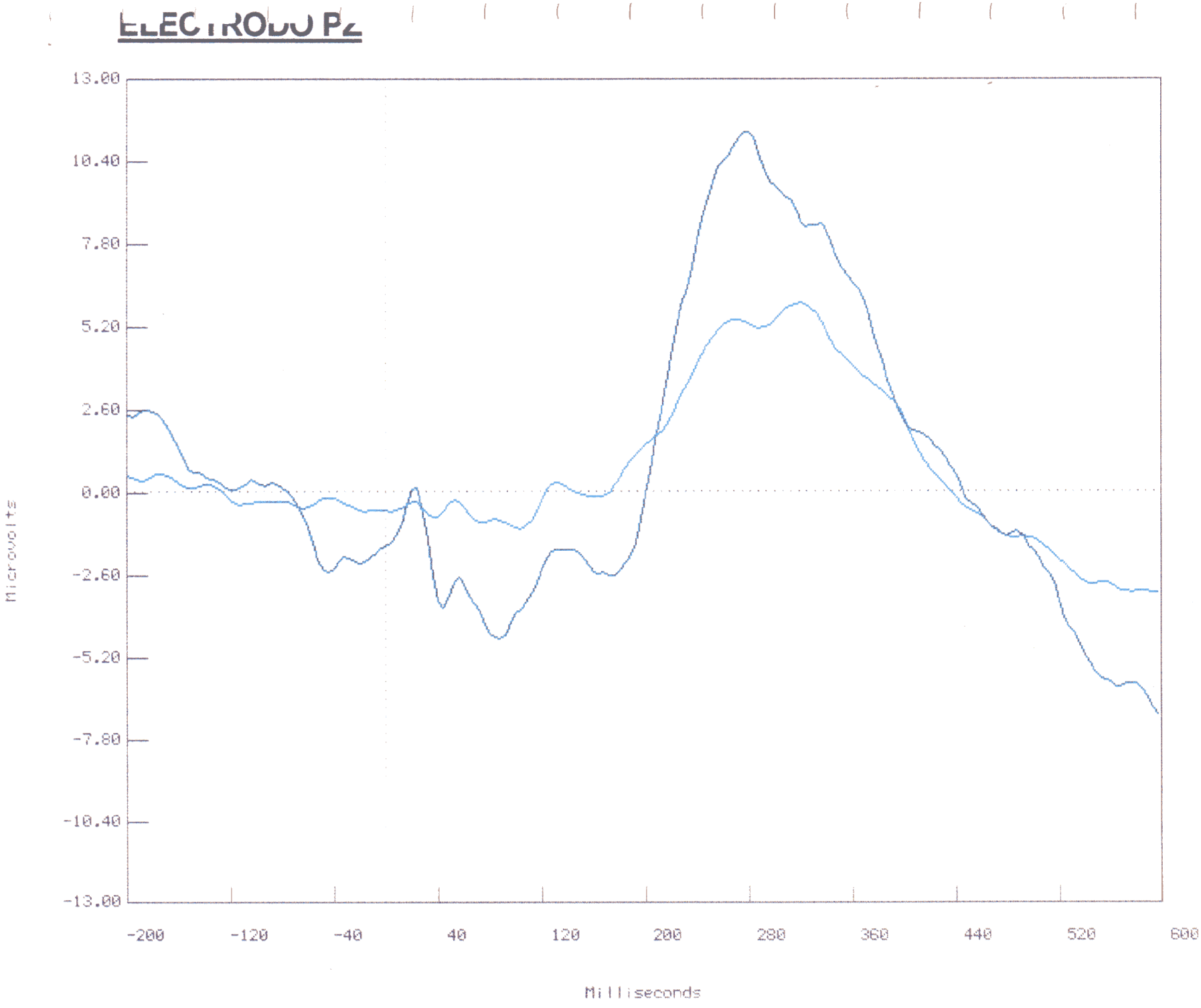
	Amplitud (mV) *	Latencia (ms)*	Yalebrown	H.A.S.
Enfermos (n=19)	M. 6,6;s.d.5,9	M. 308,1;s.d.20,3	M.36,84;s.d.12,8	M.11,88;s.d.8,1
Sanos (n=18)	M. 11,01;s.d.6,9	M. 288, s.d. 21,2		

Las medidas de latencia y amplitud se realizaron en el electrodo Pz, * $p<0,05$.

TABLA DE VALORES Y SIGNIFICACION DE LA P300 PARA ENFERMOS CON Y SIN TRATAMIENTO.

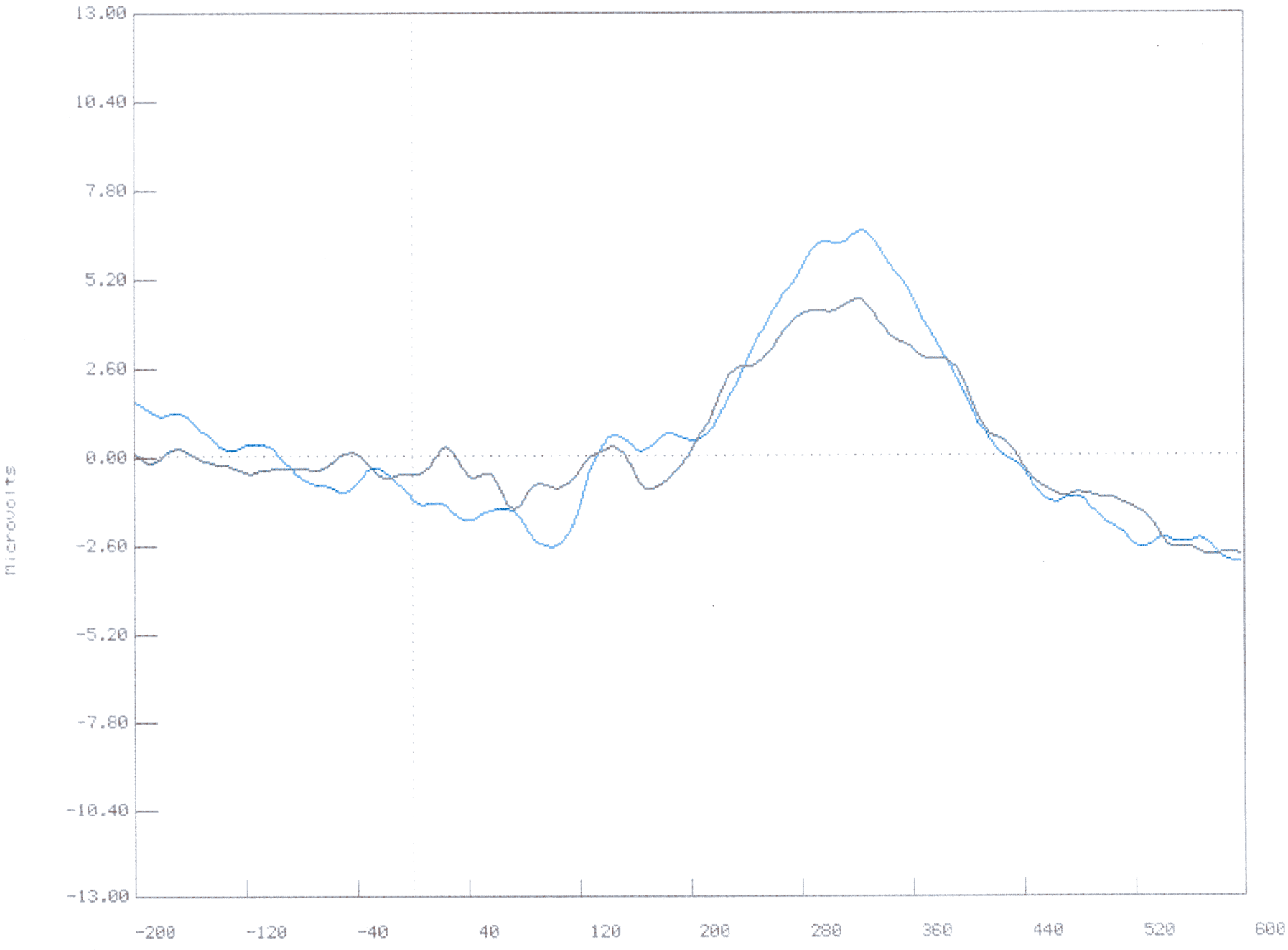
	Amplitud (mV)	Latencia (ms)	Yalebrown
E. pretratamiento (n=13)	**M. 4,7; s.d. 4,3**	**M. 305,6; s.d.18,2**	**M. 41,92,s.d.10,9**
E. postratamiento(n=13)	**M. 6,4; s.d. 6,6**	**M. 310; s.d. 18.9**	**M. 27,2, s.d. 10,6**

Las medidas de latencia y amplitud se realizaron en Pz



GRAFICA 1.
Onda P300 ***sanos*** versus P300 ***enfermos*** sin tratamiento.

ELECTRODO PZ



GRAFICA 2.
Onda P300 ***enfermos*** sin tratamiento versus P300 ***enfermos*** con tratamiento.

2b. Wisconsin Card Sorting Test

Datos de realización de la tarea

Realizamos una aproximación a la forma standard de evaluar el WCST, teniendo en cuenta todas las modificaciones realizadas en la versión computerizada. Los parámetros neuropsicológicos utilizados normalmente en el WCST han sido definidos en nuestro estudio de la siguiente manera:

- *Errores perseverativos*: Se consideraron todos aquellos errores consecutivos a partir del segundo error en las series.
- *Errores aleatorios*: Aquellos que ocurren después de al menos una respuesta anterior correcta, exceptuando el primer ensayo de cada serie.
- *Errores en los ensayos 6 y 7*: Los errores que ocurren en los dos últimos ensayos, cuando se supone que el criterio de clasificación correcto está automatizado.
- *Anticipaciones*: Siempre que el primer estímulo de la serie es clasificado correctamente. Los ensayos correctos fueron eliminados en el análisis de los potenciales.
- *Número de categorías completadas*: Los criterios para que una categoría fuera correcta fueron: a) que no hubiera anticipación, b) que hubiera menos de 3 errores perseverativos; c) y que no hubiera errores en los ensayos 6 y 7.

Se midió también el tiempo de reacción de los sujetos en responder a los primeros ensayos de cada serie (latencia WIS1), a los ensayos 2 y 3 de búsqueda de nuevo criterio (latencia WIS23), y a los 2 últimos ensayos de la serie en los que se considera consolidado el criterio correcto de clasificación (latencia WIS67).

Estudio de latencias: Se hipotetizó que el tiempo de reacción del individuo en los ensayos WIS1 y WIS67 tendría que ser muy similar si el sujeto no era capaz de anticipar el cambio de criterio en el primer ensayo de la serie. Se esperaba, sin embargo, encontrar diferencias significativas entre el tiempo de reacción de los sujetos en los ensayos WIS23 y WIS67, apoyando la teoría de que durante estos ensayos se ponen en marcha procesos cognitivos y motores diferentes. Los valores de estas latencias se muestran en la siguiente tabla. Se compararon los tiempos de reacción de sanos entre los distintos ensayos mediante la prueba de comparación de medias t para medidas repetidas.

Se comprobó la no significación estadística de la diferencia entre la latencia WIS1 y WIS67. La latencia WIS23 fue significativamente mas prolongada (P< 0,001) que el tiempo de reacción en WIS67. La breve latencia en los últimos ensayos permite pensar en una cierta automatización de las respuestas.

En el grupo de enfermos se analizaron los tiempos de reacción en WIS1 y WIS67 realizando una comparación de medias por medio de la prueba t para medidas repetidas. No se observaron diferencias significativas entre las latencias de estos dos condiciones en el grupo de enfermos antes de recibir el tratamiento. Tampoco fueron distintas las medias de estas dos condiciones en los sujetos tras someterse al tratamiento farmacológico y experimentar la mejoría clínica. En la comparación de la media del tiempo de reacción entre ensayo WIS23 y WIS67 por el mismo procedimiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas, tanto en el estudio previo a recibir tratamiento, como tras haber recibido éste. En los dos casos el tiempo de reacción en WIS23 fue significativamente mas prolongado que en WIS67 (P<0,01).

Se compararon también las latencias para cada ensayo entre sujetos sanos y enfermos mediante one-way ANOVA, observándose latencias significativamente más prolongadas en todas las condiciones en el grupo de enfermos (WIS1, WIS23 y WIS67). Se comprobó también que, tras el tratamiento farmacológico, los pacientes con TOC mostraron una disminución del tiempo de reacción en WIS1, WIS23 y WIS67, sin que esta diferencia entre tiempo de reacción pre y postratamiento llegara a la significación estadística en ningún caso.

Un grupo de 6 pacientes realizaron el estudio por primera vez sometidos al tratamiento farmacológico y estables clínicamente. En el 2º estudio, realizado tras la reaparición de los síntomas al retirar el tratamiento, se observó una ligera mejoría en el sentido de una disminución de las latencias en WIS23 empleando 0,6 segundos menos de media en responder al ensayo y en WIS67 empleando 0,3 segundos menos en responder. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo que no se puede descartar la hipótesis nula de que estos cambios sean debidos al azar.

	Latencia WIS1 (seg)	Latencia WIS23 (seg)	Latencia WIS67 (seg)
Sanos	M. 1,04; s.d. 0,04*	M. 1,38; s.d. 0,08*	M. 0,99; s.d. 0,04*
Enf. Pretratamiento	M.1,38; s.d. 0,6	M. 2,3; s.d. 1,64	M. 1,3; s.d. 0,5
Enf. Postratamiento	M. 1,25; s.d. 0,4	M. 2,0 ; s.d. 1,3	M. 1,2; s.d. 0,4

* P< 0,05 , significación estadística de las diferencias en las latencias entre sanos y enfermos

Puntuaciones en el WCST: Se hizo una comparación de medias entre los dos grupos, sanos y enfermos por medio de un análisis one-way ANOVA en cada uno de los parámetros que hemos descrito previamente. Encontramos que los pacientes examinados sin tratamiento completan un menor número de categorías que los individuos sanos (F= 11,84; p< 0,01), cometen más errores totales (F= 8,29; p< 0,01), más errores en los ensayos 6° y 7° (F= 5,4; p< 0,05), así como mayor número de perseveraciones (F= 9,24; p< 0,01). Los pacientes TOC puntuaron de forma similar a los controles normales en las anticipaciones y los errores aleatorios. Unicamente el número de errores totales se correlacionó con la gravedad de la psicopatología en el momento del estudio (r= 0,54; p<0,05). El número de errores aleatorios mostró una correlación significativa con la subescala de compulsiones (r= 0,62; p< 0,01). La subescala de obsesiones y la puntuación en la H.A.S. en el momento del estudio no mostró ninguna correlación con estas medidas.

Tras recibir tratamiento farmacológico la puntuación en los distintos parámetros del WCST mejoró con un menor número de errores y de perseveraciones, y un mayor número de categorías completadas correctamente. Realizamos una prueba t de comparación de medias para medidas repetidas en los 13 sujetos que realizaron el estudio tras el tratamiento. A pesar de que todas las medidas mejoraron, solamente el número de categorías completadas fue significativamente mayor en los sujetos con tratamiento farmacológico (p<0,03).

En el grupo de pacientes en los que el estudio se realizó primeramente mientras tomaban tratamiento farmacológico (n=6) se observa que en el segundo estudio los pacientes completan aproximadamente el mismo número de categorías y tienen prácticamente el mismo número de errores perseverativos. Observando estos resultados podemos sospechar que el aprendizaje influye en la mejor realización del test haciéndonos sobrevalorar el efecto del tratamiento en el mayor número de categorías completadas. Habría que realizar un estudio acerca de la influencia del

aprendizaje en la mejora en la realización del test previo a interpretar estos resultados.

Merece la pena destacar que la puntuación en la escala de Yalebrown de los pacientes tras ser sometidos a tratamiento farmacológico, mostró correlación estadísticamente significativa con la puntuación en las distintas medidas del WCST (ver tabla). Sin embargo las correlaciones no fueron significativas con las subescalas de obsesiones y compulsiones.

	Categorías**	**Perseveraciones****	**Errores totales****	**Errores aleatorios**	**Errores en WIS67***	**Anticipaciones**
Sanos (n=24)	M.32,6;s.d.7,26	M.18,3; s.d.10,4	M.58,9;s.d.11,2	M. 4,6; s.d. 3,75	M. 1,9; s.d.2,4	M.0,8; s.d. 0,9
Enfermos (n=18)	M.27,56;s.d.6,7	M.32,1; s.d.16,4	M.71,7;s.d.19,2	M. 5,9; s.d. 4,04	M.4,62;s.d. 4,9	M. 1,43; s.d. 1,78

.** P< 0,01; * P< 0,05

	Categorías*	**Perseveraciones**	**Errores totales**	**Errores aleatorios**	**Errores en WIS67**
E. Pretto (n=13)	M.27,3; s.d. 6,9	M. 32,5; s.d. 17,8	M. 73,9; s.d. 19,8	M. 6,64; s.d. 4,2	M. 5; s.d.5,3,
E.Postto (n=13)	M.31,81; s.d. 3,4	M. 27,4; s.d. 8,5	M. 67,6; s.d. 10,5	M. 4,64; s.d. 3,2	M. 2,64; s.d. 2,1

* P < 0,05

Atendiendo a las características del cuadro clínico se estudió si había diferencias en la realización del test entre tres subgrupos de pacientes: con clínica predominante de compulsiones, predominio de obsesiones y cuadro mixto, no hallando ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ellos.. Es llamativo, sin embargo, que las correlaciones entre las puntuaciones en el WCST y la subescala de obsesiones sean de signo inverso a las correlaciones entre estas medidas, la puntuación total en el YaleBrown y la puntuación en las subescalas de compulsiones.

	Categorias	Errores en WIS67	Errores totales	Perseveraciones	Errores aleatorios
Yalebrown pretratamiento	-,3317	,3797	,5385*	,4060	,4275
Compulsiones	-,3949	,2086	,3276	,2758	,6198**
Obsesiones	,2987	-,0418	-,0987	-,1349	-,0037
Yalebrown postratamiento	-,6096*	,6450*	,6576*	,6693*	,3049
Compulsiones postratamiento	-,2682	,4069	,2410	,1498	,3129
Obsesiones postratamiento	-,1320	-,0037	,0506	,1099	-,0522

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Análisis de potenciales evocados

Se realizaron los siguientes análisis:

1) Se analizó en un primer momento las **diferencias en los potenciales evocados** generados durante la realización del WCST, en los distintos momentos del test (**WIS1, WIS23, WIS67**). Se realizó un **análisis intrasujeto** en el grupo de sanos y en el grupo de enfermos de forma aislada. Se consideraron 3 factores intrasujeto en el modelo de análisis multivariante para medidas repetidas: Electrodo (considerando 6 niveles: frontopolar, frontotemporal, frontal, temporal, parietal y occipital); hemisferio (2 niveles: izquierdo y derecho) y la tarea (WIS1, WIS23 y WIS67). Se realizaron dos modelos, comparándose en el primero de ellos WIS1 con WIS67 con el fin de comprobar que no existieron diferencias en la señal durante estas condiciones, siendo procesos cognitivos prácticamente iguales. Como vimos en el análisis del tiempo de reacción, es presumible que los individuos no fueran capaces de anticipar el cambio de criterio al finalizar cada serie y que marca el comienzo de una nueva serie. En el 2º modelo se comparó la amplitud del potencial en cada una de las ventanas entre las condiciones WIS23 y WIS67. Se realizó el mismo análisis multivariante para medidas repetidas en cada una de las 8 ventanas consideradas (P50, P100, N150, P200, P3a, P3b, SW1, SW2), con un modelo factorial parcial con los términos tarea (WIS23 y WIS67) por hemisferio y por electrodo. El análisis se realizó de forma idéntica en el grupo de sanos y de enfermos. En los enfermos se repitió este análisis intrasujeto una vez sometidos al tratamiento farmacológico. Los resultados se ajustaron con el Greenhouse-Geisser según los grados de libertad cuando fue necesario. La corrección de Bonferroni se utilizó para determinar el nivel de significación con un error de 0,05. Los datos se analizaron con el paquete estadístico BMDP en el centro de Cálculo de la Universidad Complutense de Madrid.
2) Dado que se hallaron diferencias entre las condiciones WIS23 y WIS67 dependiendo del electrodo y del hemisferio, se procedió a un análisis univariante para cada uno de los electrodos y en cada intervalo. Este análisis se realizó mediante la prueba T de comparación de medias para medidas repetidas y el test de Wilcoxon. Nuevamente se realizó separadamente en el grupo de enfermos y de sanos.

3) **Análisis intersujeto** de las diferencias en la amplitud del potencial en cada intervalo de tiempo entre sanos y enfermos por medio de un análisis multivariante, con un modelo factorial considerando los factores Grupo x Hemisferio x Electrodo. Se aplicaron las mismas correcciones expuestas previamente. Dado que se hallaron diferencias se fijó cada uno de los electrodos realizando un análisis univariante de comparación de medias mediante la prueba T y la prueba paramétrica de Mann Whitney. Este análisis se realizó para cada una de las condiciones de forma aislada (WIS23 y WIS67), observando diferencias entre los dos grupos (sanos y enfermos)
4) **Correlaciones** entre la **amplitud** de los potenciales en el WCST en el grupo de enfermos y las **puntuaciones en el WCST**. Correlación de la amplitud con las escalas de **psicopatología** y con la H.A.S. que evaluó el **nivel de ansiedad** en el momento del estudio.
5) Estudio de las **tareas control (WPASS, WPRES, WCOL)**. Se analizó primeramente por medio de un análisis multivariante en un **análisis intrasujeto** comprobando si los potenciales evocados generados en cada una de las tareas, incluyendo el WCST reflejaban procesos distintos en cada uno de los grupos (sanos y enfermos). El modelo de análisis multivariante para medidas repetidas fue prácticamente igual al expuesto previamente salvo que se consideraron 4 niveles en el factor tarea: WPASS, WPRESS, WCOL y WCST (utilizándose la media de la amplitud del potencial entre las tres condiciones WIS1, WIS23 y WIS67). Este análisis se realizó de forma independiente en el grupo de individuos sanos y enfermos
6) Estudio de las diferencias en la amplitud de potencial en cada una de las ventanas para cada tarea control entre sanos y enfermos por medio de un análisis **intergrupo** (sanos y enfermos) con un modelo multivariante en el que se consideraron los factores ya expuestos: Electrodo x Hemisferio x grupo (sanos, enfermos). Posteriormente se realizó una prueba T de comparación de medias y la prueba paramétrica de Mann Whitney, en cada ventana de tiempo y para cada tarea (WPASS, WPRESS, WCOL, WCST), ubicando las diferencias intergrupo según hemisferio y electrodo en los casos en que existían.

7) Dado que entre el grupo de enfermos y sanos hay ligeras diferencias entre el nivel cultural se introdujo se introdujo esta variable como covariable en los distintos análisis sin encontrar modificaciones en las significaciones estadísticas. Esta variable se evaluó de dos formas como variable cuantitativa continua (años de educación) y agrupada como variable categórica con categorías ascendentes (estudios primarios, secundarios, y universitarios) sin que en ninguno de los casos modificara los resultados.

Comparación WIS1, WIS23, WIS67

No se encontraron diferencias significativas en el análisis estadístico de los potenciales generados durante WIS1 y WIS67 en ninguna de las ventanas en el grupo de sanos. Tampoco se hallaron diferencias en el grupo de enfermos pre y postratamiento. Los datos en los potenciales evocados confirman que el cambio del criterio de clasificación no es anticipado en ninguno de los grupos y reflejan procesos cognitivos prácticamente iguales. En los siguientes apartados iremos exponiendo las diferencias entre las condiciones WIS23 y WIS67 en cada ventana.

Análisis intra e intersujeto de diferencias entre WIS23 y WIS67.

- **P50** (30 - 80 ms): El componente P50 no mostró ninguna diferencia significativa entre WIS23 y WIS67 en el análisis intrasujeto para ninguno de los dos grupos (sanos, enfermos). En el análisis multivariante con los datos de los controles normales, hubo significación estadística al considerar el factor hemisferio ($p< 0,001$) con una mayor amplitud de la onda en el hemisferio derecho para las dos condiciones. En el grupo de pacientes las diferencias según el factor hemisferio no llegaron a la significación estadística. En este grupo la amplitud de la onda fue algo menor en el hemisferio derecho. En la comparación de la amplitud del potencial entre sanos y enfermos se observaron diferencias significativas en la condición WIS 23 en electrodos frontopolares de forma bilateral, en electrodos frontales, frontotemporales, y temporales del hemisferio derecho y en electrodos parietales. En la condición WIS67 se observaron diferencias en los mismos electrodos y además aparecieron diferencias significativas en la amplitud del potencial en electrodos frontales y frontotemporales del hemisferio izquierdo.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO P50 DURANTE LAS DOS CONDICIONES DEL WCST.

	WIS23	WIS67
FP1	S. M. 1,5; s.d. 2,4 *** E. M. -1,2; s.d. 1,8	S. M. 1,76; s.d. 2,75*** E. M. -1,6; s.d.2,25
FP2	S. M. 1,8; s.d. 2,4*** E. M. -1,1; s.d. 2,4	S. M. 1,85; s.d. 2,7*** E. M. -1,5; 2,6
F3	S. M. -0,04; s.d. 1,7 E. M. -0,9; s.d. 1,7	S. M. 0,5; s.d. -1,8** E. M. -1,7; s.d. 1,8
F4	S. M. 0,57; s.d. 1,8** E. M. -1,3; s.d. 1,6	S. M. 0,6; s.d. 1,9** E. M. -1,8; s.d. 1,6
F7	S. M. 0,1; s.d. 2,2 E. M. -0,8; s.d. 1,4	S. M. 0,4; s.d. 1,9* E. M. -0,9; s.d. 1,7
F8	S. M. 2,13; s.d.3,6* E. M. -0,6; s.d. 3	S. M. 2,1; s.d. 3,5*** E. M. -1,9; s.d. 3,1
T7	S. M. -0,2; s.d. 1,3 E. M. -0,4; s.d. 1,6	S. M. -0,35; s.d. 1,34 E. M. -0,49; s.d. 1,67
T8	S. M. 0,8; s.d. 1,7** E. M. -1,14; s.d. 1,9	S. M. 0,7; s.d. 1,7** E. M. -0,98; s.d. 1,4
P3	S. M. 0,1; s.d. 1,6* E. M. -1; s.d. 2,3	S. M. -0,23; s.d. 1,7 E. M. -1,03; s.d. 2,13
P4	S. M. 0,6; s.d. 2,5* E. M. -1,6; s.d. 2,8	S. M. 0,3; s.d. 2,1** E. M. -1,5; s.d. 2,1
O1	S. M 1,7; s.d. 1,6 E. M. 0,3; s.d. 2,2	S. M. 0,6; s.d. 1,6 E. M. 0,4; s.d. 1,5
O2	S. M. 1,01; s.d. 2,2 E. M. -0,64; s.d. 3,2	S. M. 0,76; s.d. 1,6 E. M. 0,23; s.d. 1,9

*P< 0,05; **P< 0,01; ***P< 0,001

- **P100** (80-120 ms). El componente P100 no mostró ninguna diferencia significativa entre WIS23 y WIS67 en el análisis intrasujeto para ninguno de los dos grupos (sanos, enfermos). En el análisis multivariante se replicaron los resultados de la ventana previa al considerar el factor hemisferio, con una mayor potencia eléctrica global en hemisferio derecho para los controles sanos y sin diferencias interhemisféricas en los pacientes. En la comparación de la amplitud del potencial entre sanos y enfermos se observaron diferencias significativas en la condición WIS 23 en electrodos frontopolares de forma bilateral, en electrodos frontales, frontotemporales, temporales y parietales del hemisferio derecho. En la condición WIS67 se mantuvieron las mismas diferencias.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO P100 DURANTE LAS DOS CONDICIONES DEL WCST.

	WIS23	WIS67
FP1	S.M. . 0,7; s.d. 3,1***	S.M. 1,08; s.d. 3,1***
	E.M. -3; s.d. 1,7	E.M -2,9; s.d. 2,6
FP2	S.M.1,2; s.d. 2,9***	S.M. 1,3; s.d. 2,9***
	E.M. -2,6; s.d. 2,2	E.M. -2,5; s.d. 2,7
F3	S.M. -1,1; s.d. 2,3	S.M. -0,9; s.d. 2,5
	E.M. -2,3; s.d. 1,8	E.M. -2,3; s.d. 2,2
F4	S.M. 0,001; s.d. 2,3**	S.M. -0,1; s.d. 2,1**
	E.M. -2,2; s.d. 2,1	E.M. -2,11; s.d. 2,2
F7	S.M.-0,7; s.d. 2,9	S.M. -0,4; s.d. 2,9
	E.M. -1,7; s.d. 1,7	E.M. -1,5; s.d. 2,03
F8	S.M. 2,03; s.d. 4,1*	S.M. 2,12; s.d. 4,09**
	E.M. -0,9; s.d. 4,1	E.M. -1,7; s.d. 3
T7	S.M. 0,46; s.d. 1,7	S.M. 0,4; s.d. 1,9
	E.M. 0,2; s.d. 2,3	E.M. -0,1; s.d. 2,1
T8	S.M. 2,14; s.d. 2,2	S.M. 1,9; s.d. 1,8
	E.M.-0,5; s.d. 2,6	E.M. -0,36; s.d. 1,72
P3	S.M. 4,3; s.d. 3,1	S.M. 3,9; s.d. 2,9
	E.M. 3,5; s.d. 3,9	E.M. 3,8; s.d. 3,7
P4	S.M. 5,4; s.d. 3,9*	S.M. 5; s.d. 3,2
	E.M. 2,5; s.d. 3,9	E.M. 3; s.d. 3,4
O1	S.M. 6,9; s.d. 3,9	S.M. 5,9; s.d. 3,6
	E.M. 4; s.d. 3,9	E.M. 4; s.d. 4,4
O2	S.M. 7,3; s.d. 3,5	S.M. 6,4; s.d. 3,4
	E.M. 4,2; s.d. 4,1	S.M. 5; s.d. 3,8

* P< 0,05; **P< 0,01; ***P< 0,001

- **N150** (120-180 ms). En el análisis multivariante para medidas repetidas en sujetos normales se observaron diferencias en la amplitud del potencial atendiendo al factor hemisferio con una mayor potencia en el hemisferio derecho en las tres condiciones ($P< 0,001$). La más temprana diferencia entre WIS23 y WIS67 aparece en este intervalo, entre los 120 y 180 ms, con una interacción significativa en el modelo Tarea x Hemisferio x Electrodo a nivel de F7 ($P<0.05$). Este efecto fue debida a un comienzo más negativo de la onda P200 para WIS23 comparada con WIS67. Este efecto no se observó a nivel de F8. No se hallaron otras diferencias significativas entre la condición WIS23 y WIS67. En el análisis multivariante para medidas repetidas en los sujetos enfermos no se observaron diferencias significativas entre hemisferios, ni entre las tareas.

En el análisis intersujeto comparando el grupo de sanos y el de enfermos en cada una de las condiciones, se observan diferencias significativas al comparar la condición WIS23 en electrodos frontopolares de forma bilateral, frontal, frontotemporal, temporal y parietal del hemisferio derecho y occipitales bilaterales. En la condición WIS67 se mantiene la significación estadística de estas diferencias en la amplitud del potencial entre sanos y enfermos excepto en electrodos occipitales derecho e izquierdo. Aparece significación en electrodos frontales y frontotemporales izquierdos.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO N150 DURANTE LAS DOS CONDICIONES DEL WCST.

SIGNIFICACION DE LAS DIFERENCIAS ENTRE TAREAS EN EL ANALISIS INTRASUJETO.

	WIS23	WIS67	Significación de la dif. WIS23-WIS67
FP1	S.M. 5,4; s.d. 4,9***	S.M. 5,5; s.d. 5***	NS
	E.M. 0,6; s.d. 2,4	E.M. 0,3; s.d. 2,6	NS
FP2	S.M. 5,9; s.d. 4,9***	S.M. 5,9; s.d. 4,8***	NS
	E.M. 1,1; s.d. 2,8	E.M. 0,7; s.d. 2,6	NS
F3	S.M. 2,7; s.d. 3,8	S.M. 2,8; s.d. 3,3*	NS
	E.M. 0,9; s.d. 2,4	E.M. 0,5; s.d. 2,3	NS
F4	S.M. 3,8; s.d. 3,7**	S.M. 3,5; s.d. 3,5**	NS
	E.M. 0,8; s.d. 2,4	E.M. 0,6; s.d. 2,5	NS
F7	S.M. 1,9; s.d. 4,3	S.M. 2,7; s.d. 3,7*	Dif. 0,8; P < 0,05
	E.M. 0,6; s.d. 2,1	E.M. 0,23; s.d. 2,4	NS
F8	S.M. 6,08; s.d. 4,3*	S.M. 6,2; s.d. 6,3**	NS
	E.M. 1,6; s.d. 4,3	E.M. 0,7; s.d. 3,3	NS
T7	S.M. 0,5; s.d. 2,7	S.M. 0,2; s.d 2,8	NS
	E.M. 0,5; s.d. 2,4	E.M. -0,2; s.d. 2,5	NS
T8	S.M. 2,7; s.d. 2,9**	S.M. 2,5; s.d. 2,6**	NS
	E.M. -0,1; s.d. 2,5	E.M. -0,1; s.d. 2	NS
P3	S.M. 1,1; s.d. 3,3	S.M. 0,3; s.d. 3,2	NS
	E.M. -1; s.d. 4,1	E.M. -0,8; s.d. 4,3	NS
P4	S.M. 3,2; s.d. -0,54**	S.M. 3,1; s.d. 4,2*	NS
	E.M. -0,5; s.d. 3,5	E.M. -0,5; s.d. 4,4	NS
O1	S.M. 2,8; s.d. 3,9*	S.M. 2,08; s.d. 3,8	NS
	E.M. -0,06; s.d. 3,5	E.M. 0,5; s.d. 3,5	NS
O2	S.M. 3,8; s.d.4**	S.M. 3,6; s.d. 4	NS
	E.M.0,4; s.d. 3,6	E.M. 1; s.d. 3	NS

* P< 0,5; ** P< 0,01; *** P< 0,001

- **P200** (180-270 ms). La onda P200 es bastante prominente y se manifiesta principalmente en los lugares frontopolares de forma bilateral, frontales y frontotemporales en hemisferio derecho. En el análisis multivariante para medidas repetidas se observan diferencias estadísticamente significativas entre hemisferios, con mayor amplitud del potencial en hemisferio derecho en las dos condiciones consideradas en el WCST. En los pacientes con TOC se observaron también diferencias interhemisféricas en la misma dirección que en los normales (mayor amplitud del potencial en electrodos del hemisferio derecho). Las diferencias entre WIS23 y WIS67 en sujetos normales quedan circunscritas a las regiones frontales, frontotemporales y temporales del hemisferio izquierdo. No se observan diferencias en los pacientes con TOC entre las dos condiciones (WIS23 y WIS67).

En el análisis intersujeto, comparando la amplitud del potencial en cada electrodo mediante la prueba T de comparación de medias y la prueba paramétrica de Mann-Whitney, se observó en pacientes con TOC una amplitud menor en todos los electrodos, que alcanzó la significación en electrodos frontopolares, frontales, frontotemporales y occipitales de forma bilateral; y en electrodos temporales del hemisferio derecho, en la condición WIS23. En la condición WIS67 se mantiene la significación estadística en los mismos electrodos.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO P200 DURANTE LAS DOS CONDICIONES DEL WCST.

SIGNIFICACION DE LAS DIFERENCIAS ENTRE TAREAS EN EL ANALISIS INTRASUJETO.

	WIS23	WIS67	Signif. ación de las dif. WIS2 - WIS67
FP1	S.M.10,4; s.d. 7***	S.M. 10,2; s.d. 6,9***	NS
	E.M. 3; s.d 3,5	E.M. 3,1; s.d. 2,6	NS
FP2	S.M. 12; s.d.7***	S.M. 11,6; s.d.6,2***	NS
	E.M. 4,4; s.d. 4,6	E.M. 4,4; s.d. 3	NS
F3	S.M. 4,4; s.d. 0,9**	S.M. 5,3; s.d. 0,9**	Dif. -0,9; P<0,05
	E.M. 2; s.d. 3,5	E.M. 2,01; s.d. 2,7	NS
F4	S.M. 8; s.d. 4,2***	S.M. 7,8; s.d. 3,8***	NS
	E.M. 3; s.d. 4	E.M. 3,3; s.d. 2,9	NS
F7	S.M. 3,2; s.d. 5,9*	S.M. 4,75; s.d. 5,5**	Dif. -1,5; P< 0,05
	E.M 1; s.d. 2,8	E.M. 1,1; s.d. 2,7	NS
F8	S.M. 12,7; s.d. 9**	S.M. 12,02; s.d. 8,6**	NS
	E.M. 4,6; s.d. 4,7	E.M. 5,03; s.d. 3,6	NS
T7	S.M. 1,3; s.d.3,3,	S.M. 2,4; s.d. 3,6	Dif. -1,1; P< 0,05
	E.M. 0,23; s.d. 2,5	E.M. 0,1; s.d. 2,5	NS
T8	S.M. 7,1; s.d. 3,9***	S.M. 7,1; s.d. 3,5**	NS
	E.M. 2,3; s.d. 4,2	E.M. 3,4; s.d. 3,8	NS
P3	S.M. 2,2; s.d. 4,1	S.M. 2,1; s.d. 3,5	NS
	E.M. -1; s.d. 5	E.M. -0,2; s.d. 5,1	NS
P4	S.M. 6,3; s.d. 5,6**	S.M. 6,7; s.d. 6,3**	NS
	E.M. 0,1; s.d. 5,6	E.M. 1; s.d. 5,7	NS
O1	S.M. 3,2; s.d. 4,5**	S.M. 2,6; s.d. 5,6*	NS
	E.M. -0,7; s.d. 3,4	E.M. -0,5; s.d. 2,8	NS
O2	S.M. 4,9; s.d. 4,4**	S.M. 4,8; s.d. 5,4*	NS
	E.M. 1; s.d. 4,3	E.M. 1,1; s.d. 3,6	NS

*P < 0,05; **P<0,01; ***P<0,001

- **P3a** (270-350 ms). El componente temprano P3a se midió entre los 270-350 ms tras la aparición del estímulo. En el análisis intrasujeto con controles sanos, se observa una amplitud significativamente menor de la onda durante la condición WIS23 en electrodos fronto-temporal, temporal y parietal del hemisferio izquierdo. En electrodos frontopolares las diferencias de amplitud fueron significativas pero en sentido contrario, observándose una mayor amplitud de la onda en WIS23. Observamos una polaridad interhemisférica inversa entre WIS23 y WIS67. En la condición WIS67 hay una mayor activación en hemisferio izquierdo, siendo la activación mayor en hemisferio derecho en la condición WIS23.

En el análisis del WCST en sujetos con diagnóstico de TOC se observa en el análisis multivariante diferencias significativas entre hemisferios con una mayor potencia global en hemisferio derecho durante las dos tareas, no produciéndose un aumento en la activación del hemisferio izquierdo como se observaba en individuos normales en la condición WIS67. A diferencia de los controles sanos, no se observaron diferencias en la amplitud de la onda entre las dos condiciones.

En la comparación entre grupos se observaron diferencias significativas de amplitud de onda durante la condición WIS23, con una amplitud significativamente menor en los pacientes en los siguientes electrodos: frontopolares bilaterales, en electrodo frontal, frontotemporal, temporal y parietal en hemisferio derecho y electrodos occipitales bilaterales.

En la condición WIS67 desaparecen las diferencias en electrodos frontopolares, apareciendo ahora las diferencias en electrodos frontales de forma bilateral, frontotemporal en hemisferio izquierdo, temporal parietal y occipital en los dos hemisferios.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO P3A DURANTE LAS DOS CONDICIONES DEL WCST.

SIGNIFICACION DE LAS DIFERENCIAS ENTRE TAREAS EN EL ANALISIS INTRASUJETO.

	WIS23	WIS67	Significación de la difer. WIS23-WIS67
FP1	S.M. 7,6; s.d. 6,9*	S.M. 6,4; s.d. 6.,8	Dif. 1,2; P <0,05
	E.M. 3,8; s.d. 5,2	E.M. 3,8; s.d. 4,4	NS
FP2	S.M. 9,6; sd. 7,1*	S.M. 7,8; s.d.7,2	Dif. 1,7; P< 0,05
	E.M. 4,8; s.d. 6,3	E.M. 5,1; s.d. 5,2	NS
F3	S.M. 3,8; s.d. 4	S.M. 4; s.d. 4,3*	NS
	E.M. 1,7; s.d. 3,6	E.M. 1,5; s.d. 3,1	NS
F4	S.M. 7,1; s.d. 4,1**	S.M. 5,8; s.d. 4,2*	NS
	E.M. 3,2; s.d. 4,8	E.M. 3,3; s.d. 3,4	NS
F7	S.M. 2,3; s.d. 4,8	S.M. 3,7; s.d. 4,2*	Dif. -1,4; P< 0,05
	E.M. 0,7; s.d. 3,5	E.M. 0,2; s.d. 3,7	NS
F8	S.M. 10,5; s.d. 10,7*	S.M. 8,9; s.d. 10	NS
	E.M. 5; s.d. 7,3	E.M. 6,2; s.d. 5	NS
T7	S.M. 1,5; s.d. 2,9	S.M. 3,1; s.d.3,7**	Dif. - 1,6; p< 0,05
	E.M. 1; s.d. 3	E.M. -0,2; s.d. 2,9	NS
T8	S.M. 7,3; s.d.3,7*	S.M. 7; s.d. 3,7*	NS
	E.M. 4; s.d. 4,8	E.M. 4,2; s.d. 3,4	NS
P3	S.M. 5,8; s.d. 3,2	S.M. 7,8; s.d. 4,3**	Dif. -2; P< 0,01
	E.M. 3,2; s.d.4,8	E.M. 3,8; s.d. 4,7	NS
P4	S.M. 9; s.d. 4,4**	S.M. 10,6; s.d. 5,6***	NS
	E.M. 3,4; s.d. 5,6	E.M. 4,3; s.d. 5,4	NS
O1	S.M. 6,3; s.d. 4,4	S.M. 7,5; s.d. 5,4***	NS
	E.M. 1,3; s.d. 4,2	E.M. 1,2; s.d. 3,8	NS
O2	S.M.7,8; s.d. 3,3	S.M. 8,8; s.d. 5,5**	NS
	E.M. 3,3; s.d. 4,7	E.M. 3,4; s.d. 4,5	NS

* P< 0,05; ** P< 0,01; ***P< 0,001

- **P3b** (350-450 ms). La onda P3b se examinó entre los 350 y 450 ms tras la aparición del estímulo, fue más aparente a nivel de los electrodos posteriores, y fue concurrente en el tiempo con una larga onda negativa en áreas frontales. Las diferencias entre tareas fueron significativas a nivel frontal izquierdo, frontotemporal izquierdo y derecho y temporal izquierdo. Se observaron también diferencias en electrodos parietales y occipitales de forma bilateral. Se observó una amplitud significativamente mayor del potencial para WIS23 frente a WIS67 en electrodos frontopolares, mientras que se observó lo contrario en regiones parietales y occipitales. Esta inversión de la polaridad sugiere la existencia de en dipolo eléctrico orientado en sentido rostrocaudal responsable de la onda P3b. La simetría hemisférica estricta de los efectos frontopolares y parietales sugiere que puedan ser causados por mecanismos cerebrales diferentes en su naturaleza a aquellos responsables de los efectos encontrados a nivel frontal y frontotemporal, en que si se hallan diferencias interhemisféricas estadísticamente significativas. En el grupo de pacientes no se observa ninguna diferencia en la amplitud de la onda dependiendo de la tarea (WIS23 y WIS67): En el análisis multivariante se observa al igual que en los sanos diferencias significativas interhemisféricas en la amplitud del potencial en la condición WIS23. Mientras que en los sanos estas diferencias disminuían en la condición WIS67 al aumentar la potencia global en hemisferio izquierdo, se mantuvieron prácticamente iguales y con el mismo nivel de significación en los pacientes ($P< 0,01$), no aumentando básicamente la amplitud de este componente P3b en hemisferio izquierdo durante la condición WIS67.

En la comparación entre sanos y enfermos se observan diferencias significativas en electrodo parietal derecho y occipitales de los dos hemisferios en la condición WIS23. En la condición WIS67 adquiere significación estadística la diferencia en la amplitud del potencial en el electrodo frontotemporal y temporal del hemisferio izquierdo, parietales y occipitales de los dos hemisferios.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALOP3B DURANTE LAS DOS CONDICIONES DEL WCST.

SIGNIFICACION DE LAS DIFERENCIAS ENTRE TAREAS EN EL ANALISIS INTRASUJETO.

	WIS23	WIS67	Significación de la dif. WIS23-WIS67
FP1	S.M. 3,8; s.d. 5,9	S.M. 1,8; s.d. 5,9	Dif 2; P< 0,05
	E.M. 3,2; s.d. 4,9	E.M. 2,8; s.d. 4,7	NS
FP2	S.M. 5,4; s.d. 6,4	S.M. 2,6; s.d. 7	Dif. 2,8; P< 0,05
	E.M. 4,4; s.d. 5,4	E.M. 4,05; s.d. 5,6	NS
F3	S.M. 3,6; s.d. 3,9	S.M. 4,6; s.d. 4,02	Dif. -1; P< 0,05
	E.M. 2,5; s.d. 3,6	E.M. 2,1; s.d. 3,4	NS
F4	S.M. 5,9; s.d. 4	S.M. 4,7; s.d. 4,3	NS
	E.M. 3,8; s.d. 4,3	E.M. 3,7; s.d. 3,6	NS
F7	S.M. 1,2; s.d. 4,2	S.M.3,2; s.d. 3,6*	Dif. -2; P< 0,05
	E.M. 1; s.d. 3,6	E.M. -0,5; s.d. 4,7	NS
F8	S.M. 6,5; s.d. 9,7	S.M. 3,6; s.d.7	Dif. 2,9; P< 0,05
	E.M. 4,5; s.d. 5,6	E.M. 5,5; s.d. 5,4	NS
T7	S.M. 2,2; s.d. 3,2	S.M. 5,2; s.d. 3,4***	Dif. -3; P<0,001
	E.M. 1; s.d. 3,2	E.M. -0,2; s.d. 4	
T8	S.M. 5,7; s.d. 3,7	S.M. 5,3; s.d. 3,7	NS
	E.M. 3,6; s.d. 3,8	E.M. 3,5; s.d. 3,1	NS
P3	S.M. 7,4; s.d. 3,9	S.M. 10,3; s.d. 4,3**	Dif -2,9; P<0,01
	E.M. 4,7; s.d. 5,6	E.M. 5; s.d. 4,9	NS
P4	S.M. 9,3; s.d. 4,8 **	S.M. 11,3 ; s.d. 5,3**	Dif. -2; P<0,05
	E.M. 5; s.d. 5,6	E.M. 5,7; s.d. 5	NS
O1	S.M. 7,74; s.d.1,09**	S.M.10,14; s.d. 2,5**	Dif. -2,4; P< 0,05
	E.M. 2,1; s.d. 4,6	E.M. 1,4; s.d. 4,6	NS
O2	S.M. 8,9; s.d. 5,6**	S.M. 10,4; s.d. 5,8***	Dif. -1,5; P< 0,05
	E.M. 4,17; s.d. 4,8	E.M. 3,5; s.d. 5,6	NS

*P<0,05;** P<0,01;***P<0,001

- **SW1** (450-800 ms). El patrón de resultados para el componente SW1 examinado entre los 450 y 800 ms después de la aparición de la carta a clasificar, replicó las diferencias obtenidas en el grupo de sujetos sanos en las ventanas previas, con diferencias significativas entre las condiciones WIS23 y WIS67 en regiones fronto-temporales, temporales y parietal del hemisferio izquierdo, con una amplitud significativamente mayor de la onda en la condición WIS67 en hemisferio izquierdo. Se encontraron diferencias significativos a nivel frontopolar en los dos hemisferios con una polaridad inversa, mayor amplitud del potencial en WIS23. En el grupo de pacientes no se observaron diferencias significativas entre las dos tareas. En el análisis multivariante en el grupo de controles sanos, no se encontró significación estadística considerando el factor hemisferio globalmente. Si hubo significación estadística en Tarea x Hemisferio. Esta significación no se halló en el grupo de pacientes. En la comparación entre grupos se observó una amplitud significativamente menor de la onda en el grupo de pacientes en los electrodos O1 y O2 ($P< 0,01$ en la prueba T y en la U de Mann Whitney) en la condición WIS23. En el resto de los electrodos las potencias fueron similares. En la condición WIS67 se observaron diferencias significativas a nivel de F7 ($P < 0,05$), T7 ($P< 0,01$), P3 ($P< 0,01$), P4 ($p<0,05$); O1 ($P < 0,01$) y O2 ($P<0,01$)

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO SW1 DURANTE LAS DOS CONDICIONES DEL WCST.

SIGNIFICACION DE LAS DIFERENCIAS ENTRE TAREAS EN EL ANALISIS INTRASUJETO.

	WIS23	WIS67	SIGNIFIC DE LA DIF WIS23-WIS67
FP1	S. M 1,8; s.d.4,5	S. M. 0,1; s.d. 5,2	Dif. 1,7; P< 0,05
	E. M. 1,9; s.d. 4,8	E.M. 0,5; s.d. 3,9	NS
FP2	S. M. 2,7; s.d. 5,1	S. M. 0,3; s.d. 5,8	Dif. 2,4; p< 0,01
	E. M. 2,2; s.d. 5,1	E.M. 0,7; s.d. 4,4	
F3	S. M. 3,6; s.d. 3,7	S. M. 3,7; s.d. 3,6	NS
	E. M. 2,3; s.d. 4,5	E.M. 1,5; s.d. 4	NS
F4	S. M. 4,6; s.d. 3,7	S. M. 3,5; s.d. 3,9	NS
	E. M. 2,8; s.d. 4,6	E.M. 2; s.d. 3,1	NS
F7	S. M. 2,2; s.d. 4,36	S. M. 3,3; s.d. 4,4*	Dif. -1,1; P< 0,08
	E. M. 1,7; s.d. 4, 6	E.M. 0,3; s.d. 4,9	NS
F8	S.M. 3,5; s.d. 6,1	S. M. 1,8; s.d. 6,6	NS
	E. M. 2,5; s.d. 6,2	E.M. 2; s.d. 5,4	NS
T7	S. M. 3,3; s.d.3,9	S. M. 4,7; s.d. 3,8**	Dif. -1,5; s.d. 0,05
	E. M. 1,5; s.d. 4,7	E.M. o,7; s.d. 4,6	
T8	S. M. 4,3; s.d. 3,7	S. M. 4; s.d. 4	NS
	E. M. 2,3; s.d. 4	E.M. 1,7; s.d. 4,6	NS
P3	S. M. 6,5; s.d. 4,6	S. M. 8; s.d. 4,5**	Dif. -1,5; P< 0,05
	E. M. 3,8; s.d. 6,3	E.M. 4; s.d. 5	NS
P4	S. M. 7,5; s.d. 5,9	S. M. 8,4; s.d. 6*	NS
	E. M. 4,5; s.d. 5,9	E.M. 4,5; s.d. 5,7	NS
O1	S. M. 6,3; s.d. 4,9 **	S. M. 6,8; s.d. 4,9**	NS
	E. M. 1,9; s.d. 4,6	S.M. 1,1; s.d. 4,7	NS
O2	S. M. 6,9; s.d. 5,54*	S.M. 7,2; s.d. 5,5**	NS
	E. M. 2,7; s.d. 4,8	E.M. ; s.d. 5,3	NS

* P< 0,05; ** P< 0,01; *** P< 0,001

- **SW2** (800 - 1200 ms).No se encontraron efectos significativos en el análisis multivariante intrasujetos en las interacciones Tarea, Tarea x Hemisferio, Tarea x Hemisferio x Electrodo, más allá de los 800 ms. después de la aparición de la carta a clasificar en ninguno de los dos grupos (sanos, enfermos). Si se observaron diferencias interhemisféricas en cada una de las condiciones con una mayor amplitud del potencial en el hemisferio derecho considerándolo globalmente en el grupo control ($P< 0,001$). En el grupo de pacientes estas diferencias no alcanzaban la significación estadística. En la comparación de la amplitud de la onda en cada electrodo entre sanos y enfermos se observan diferencias significativas en la condición WIS23 en electrodos frontales, frontotemporales y parietales del hemisferio derecho, y en electrodos occipitales en los dos hemisferios. En la condición WIS67 se mantienen las diferencias significativas en estos electrodos y alcanzan significación estadística .las diferencias halladas en electrodo frontopolar y frontal derecho.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO SW2 DURANTE LAS DOS CONDICIONES DEL WCST.

	WIS23	WIS67
FP1	S.M. 2,8; s.d. 2,7	S.M. 2,4; s.d. 3,9
	E.M. 1,7; s.d. 3,2	E.M. 0,6; s.d. 1,7
FP2	S.M. 3,7; s.d.3,2	S.M. 3,3; s.d. 4,2*
	E.M. 2; s.d. 3,6	E.M. 1; s.d. 2,1
F3	S.M. 2,5; s.d. 2,4	S.M. 1,9; s.d. 2,9
	E.M. 1,4; s.d. 2,5	E.M. 0,6; s.d. 2,3
F4	S.M. 3,6; s.d. 2,5*	S.M. 2,8; s.d. 2,9*
	E.M. 1,8; s.d. 2,7	E.M. 1,03; s.d.2,2
F7	S.M. 2,3; s.d. 2,4	S.M. 2,3; s.d. 3,5
	E.M. 1,5; s.d. 2,8	E.M. 1; s.d. 2,3
F8	S.M. 4,4; s.d. 4,5*	S.M. 4,1; s.d. 5,3*
	E.M. 1,7; s.d. 3,3	E.M. 0,7; s.d. 2,5
T7	S.M. 1,7; s.d. 1,9	S.M. 1,9; s.d. 2,6
	E.M. 1,3; s.d. 2,4	E.M. 0,6; s.d. 2,4
T8	S.M. 3,2; s.d. 2,2	S.M. 3,3,; s.d. 2,6**
	E.M 1,9; s.d. 3,1	E.M. 1,1; s.d. 2,4
P3	S.M. 2,5; s.d. 2,5	S.M. 3; s.d. 2,6
	E.M. 1,3; s.d. 3,5	E.M. 1,5; s.d. 3,1
P4	S.M. 4; s.d. 2,5*	S.M. 4,3; s.d. 2,4**
	E.M. 1,5; s.d. 3,5	E.M. 1,6; s.d. 3,5
O1	S.M. 2,6; s.d. 2,8*	S.M. 2,7; s.d. 2,8*
	E.M. 0,7; s.d. 2,9	E.M. 0,7; s.d. 2,9
O2	S.M. 3,1; s.d. 2,8*	S.M. 3,4; s.d. 2,7*
	E.M. 0,8; s.d. 3,4	E.M. 0,8; s.d. 3,3

* P< 0,05; ** P< 0,01; *** P< 0,001

3c. Análisis WCST. Modificaciones en pacientes tras el tratamiento

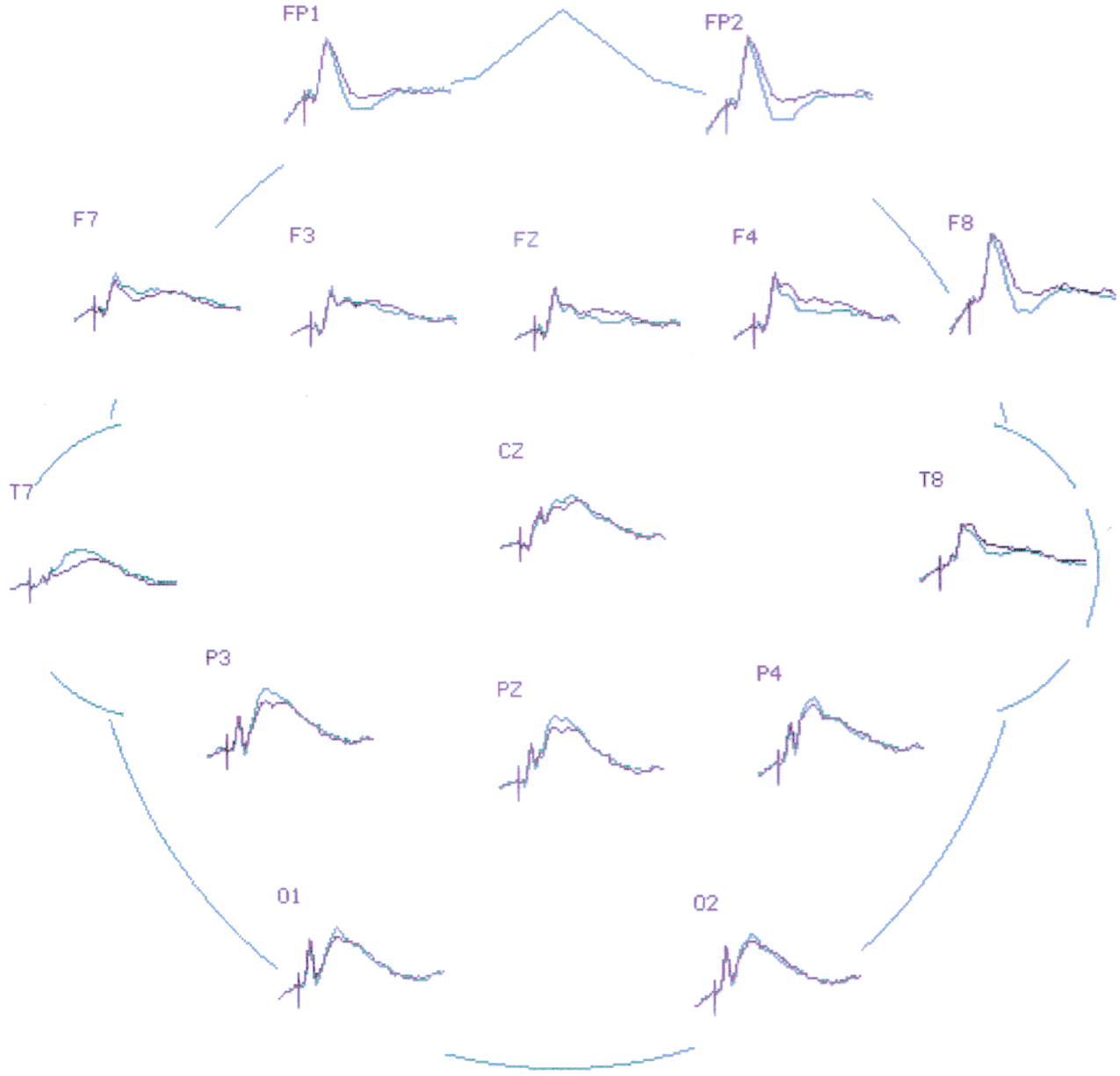
Como ya hemos expuesto previamente, en 13 de los sujetos diagnosticados de TOC se les repitió el estudio tras haber recibido tratamiento farmacológico a dosis eficaces, y tras dos semanas de haber comenzado la mejoría. Se realizó un análisis multivariante con un modelo factorial Electrodo x Hemisferio x Grupo (enfermos pre y postratamiento), en cada una de las ventanas de tiempo consideradas previamente y para cada condición WIS23 y WIS67.

En la condición WIS23 no se observaron diferencias significativas en ninguna de las ventanas en el análisis multivariante. En la comparación entre electrodos de forma univariada mediante la prueba T de Student y la U de Mann - Whitney no se observó tampoco ninguna diferencia estadísticamente significativa en ningún intervalo.

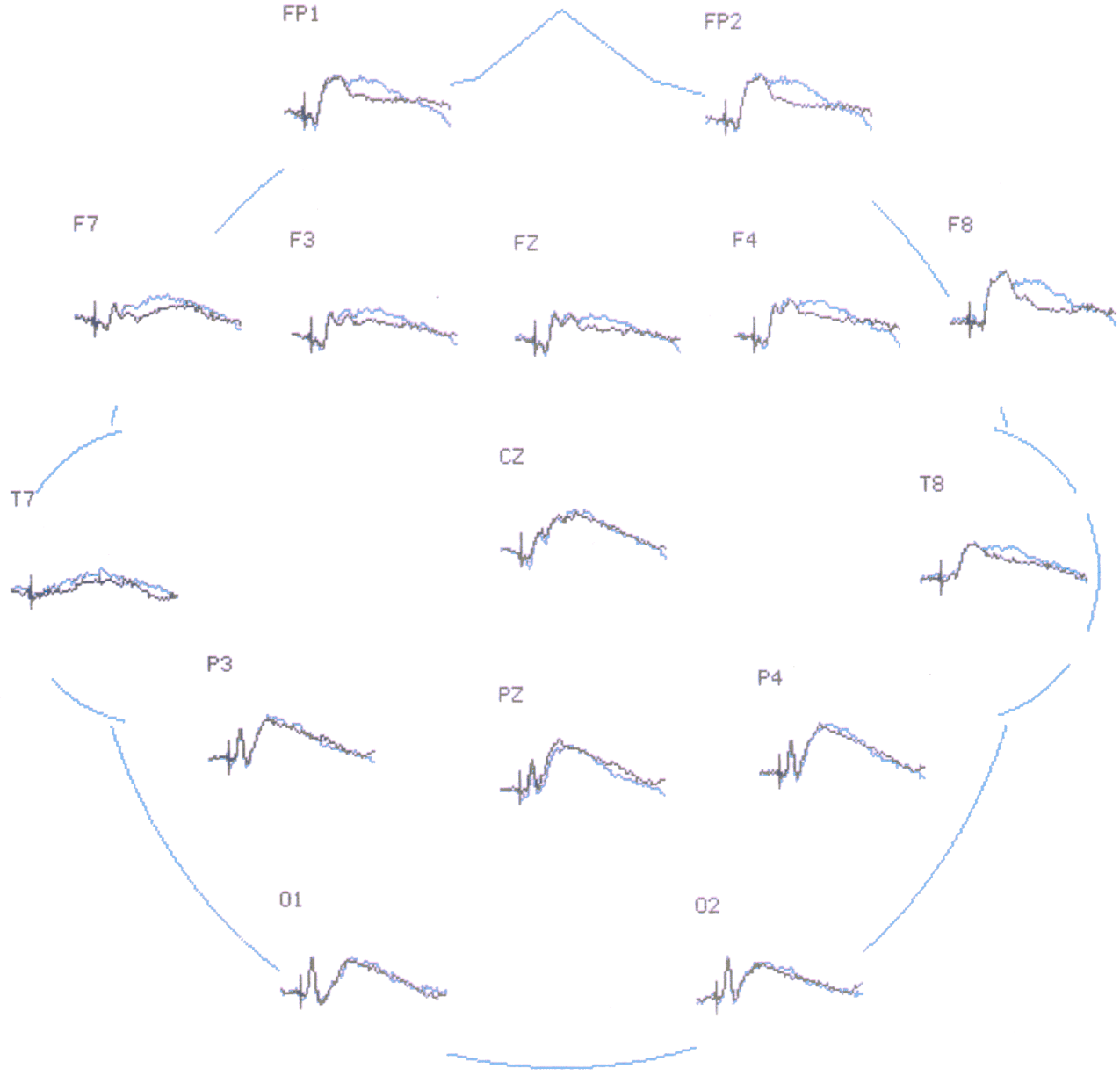
En la condición WIS67 se observaron diferencias significativas en el intervalo P50 con un aumento estadísticamente significativo de la amplitud de la onda en electrodo frontal izquierdo (Dif. Medias: 1,5; $P< 0,05$); en el intervalo P100 las diferencias fueron significativas en electrodos frontales derecho e izquierdo (Dif. Medias: 1,9; $P< 0,05$; dif.medias 1,7; $p< 0,05$ respectivamente); en electrodo frontotemporal derecho (Dif. Medias: 3; $P< 0,05$); electrodo temporal de hemisferio derecho (Dif.medias: 2,1; $P< 0,05$). En electrodos frontopolares izquierdo y derecho se observó un aumento de la amplitud de 2 mV, que si embargo no llegó a la significación estadística ($P< 0,08$). En el intervalo N150 se detectó un aumento de la amplitud de la onda estadísticamente significativa en electrodos frontal (Dif medias: 2,1; $P< 0,05$), y frontotemporal (Dif. Medias: 2; $P< 0,05$) del hemisferio izquierdo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en WIS67 en los intervalos P200 y P3a, P3b, SW1 y SW2.

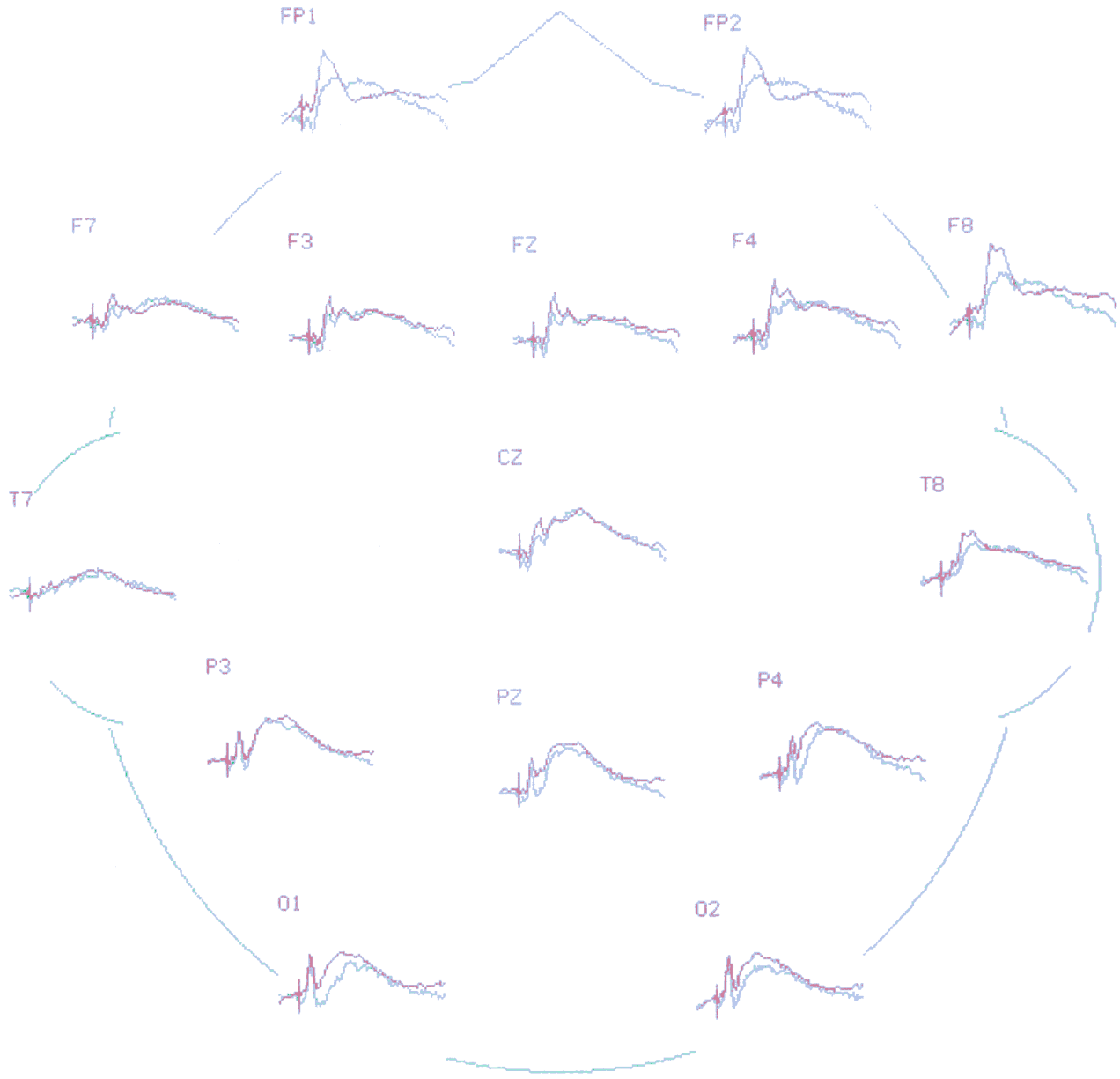
En el grupo de seis sujetos en los que el estudio se realizó primeramente sometidos a tratamiento farmacológico, se observó también un aumento en la amplitud del potencial en el mismo sentido que el resto de pacientes, con una diferencia de medias en los electrodos e intervalos señalados previamente en torno a dos.



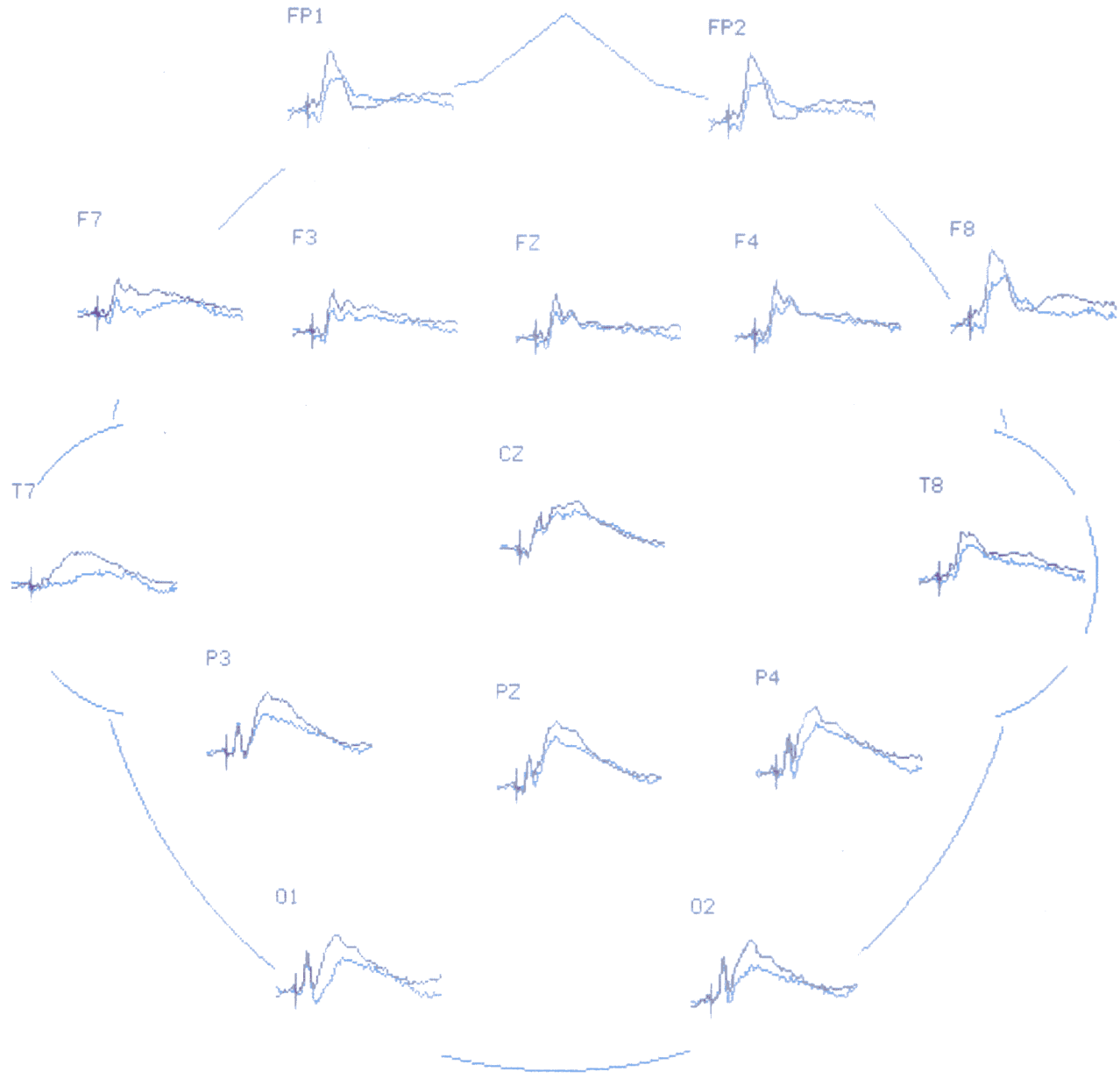
GRAFICA 3.
WIS23 ***sanos*** versus
WIS67 sanos.



GRAFICA 4.
WIS23 *enfermos sin tratamiento* versus **WIS67 enfermos sin tratamiento.**

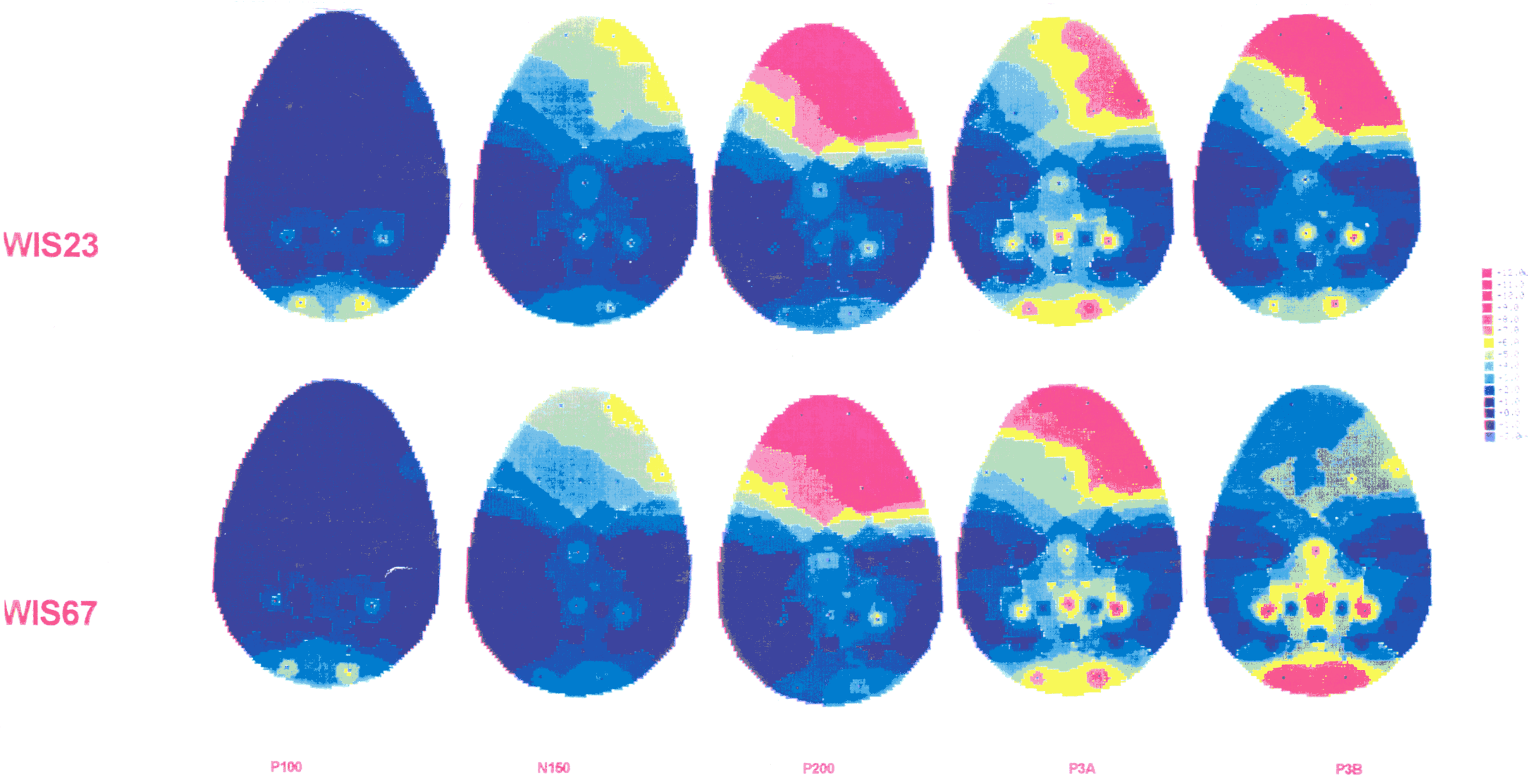


GRAFICA 5.
WIS23 *sanos* versus **WIS23 enfermos sin tratamiento.**



GRAFICA 6.
WIS67 *sanos* versus **WIS67 enfermos sin tratamiento.**

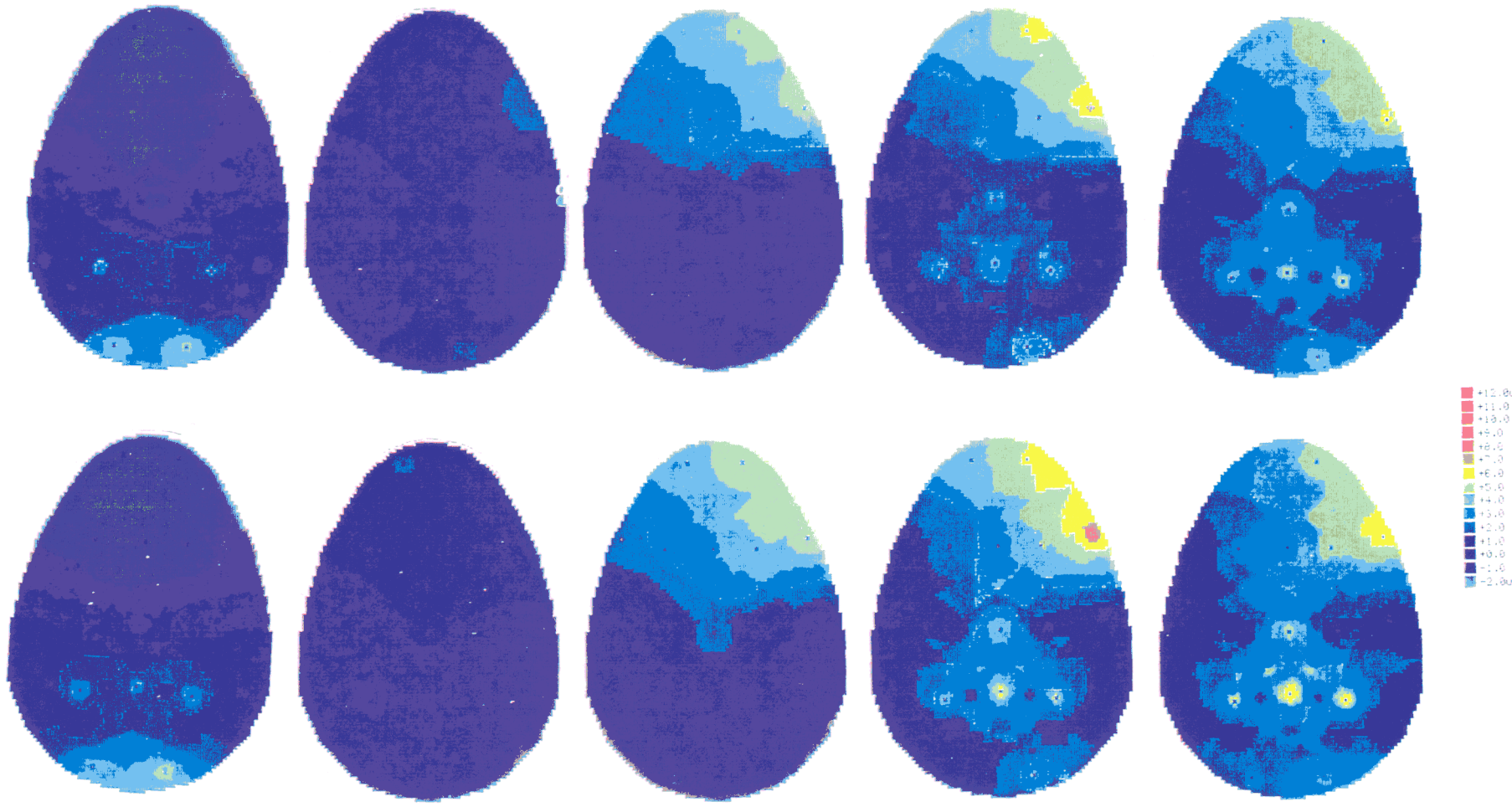
ACTIVIDAD ELECTRICA DURANTE EL WCST EN SUJETOS SANOS



ACTIVIDAD ELECTRICA DURANTE EL WCST EN TOC

WIS23

WIS67



P100 N150 P200 P3A P3B

3d. WCST. Tareas control

- Se realizó primeramente una análisis multivariante con un modelo factorial Tarea x Hemisferio x Electrodo, para comprobar la existencia de diferencias en la señal eléctrica entre tareas en cada uno de los intervalos de tiempo que hemos ido analizando hasta ahora. El factor tarea tuvo 4 niveles WPASS, WPRES, WCOL, Y WCST (se realizó con la media de la amplitud obtenida en cada tarea). En el grupo de controles sanos se observaron diferencias significativas entre tareas en todos los electrodos ($P< 0,001$) examinando cada una de las ventanas. En el grupo de pacientes, y considerando el factor tarea con los 4 niveles al igual que en los sanos, se observaron diferencias en las medias de la amplitud del potencial en cada electrodo para cada ventana, pero no alcanzaron significación estadística en el caso WCOL y WCST.
- Se analizaron posteriormente las tareas por separado, comprobando las diferencias entre el grupo de individuos sanos y enfermos para cada electrodo y repitiendo el análisis univariante en cada ventana.

- **P50** (50 - 80 ms): En la tarea WPASS no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre sanos y enfermos en ninguno de los electrodos. Tampoco se hallaron diferencias significativas en WPRESS. En WCOL se observaron amplitudes de onda significativamente diferentes entre sanos y enfermos en electrodos frontopolares, y frontotemporales en los dos hemisferios. Las diferencias encontradas en electrodos frontales derecho e izquierdo estuvieron cercanas a la significación estadística ($P< 0,07$).

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO P50 DURANTE LA REALIZACION DE LAS TAREAS CONTROL.

	WPASS	WPRESS	WCOL
FP1	S.M. -1; s.d. 0,9	S.M. -0,6; s.d. 1,3	S.M. 0,7; s.d. 1,9*
	E.M. -0,5; s.d. 0,9	E.M. -0,7; s.d. 2	E.M. -0,7; s.d. 1,4
FP2	S.M. -0,6; s.d. 0,6	S.M. -0,4; s.d. 1,7	S.M. 0,9; s.d. 1,9*
	E.M. -0,3; s.d. 0,7	E.M. -0,8; s.d. 2,9	E.M. -1,3; s.d. 2,4
F3	S.M. -0,9; s.d. 1	S.M. -1,2; s.d. 1	S.M. -0,1; s.d. 1
	E.M. -0,5; s.d. 0,9	E.M. -1; s.d. 1,4	E.M. -1; s.d. 1,3
F4	S.M. -0,7; s.d. 0,6	S.M. -0,8; s.d. 1,14	S.M. 0,2; s.d. 1,1
	E.M. -0,5; s.d. 0,7	E.M. -1; s.d. 1,7	E.M. -0,7; s.d. 1,5
F7	S.M. -1; s.d. 1,4	S.M. -0,9; s.d. 1,03	S.M. 0,4; s.d. 1,22*
	E.M. -0,5; s.d. 1,2	E.M. -0,4, S.D. 1,21	E.M. -0,7; s.d. 1,3
F8	S.M. -0,5; s.d. 0,8	S.M. -0,4; s.d. 1,8	S.M. 1,3; s.d. 2,4*
	E.M. 0,2; s.d. 1,7	E.M. -0,5; s.d. 3,2	E.M. -0,6; s.d. 1,9
T7	S.M. -0,8; s.d. 1,5	S.M. -0,8; s.d. 0,9	S.M. 0,3; s.d. 0,9
	E.M. -0,3; s.d. 0,9	E.M. -0,4; s.d. 1	E.M. 0,5; s.d. 2
T8	S.M. -0,4; s.d 1	S.M. -0,6; s.d. 1,3	S.M. 0,5; s.d. 1,2
	E.M. -0,2; s.d. 0,7	E.M. 0,01; s.d. 1,9	E.M. -0,1; s.d. 1,8
P3	S.M. -0,4; s.d. 1,7	S.M. -1; s.d. 1,3	S.M. 0,2; s.d. 1
	E.M. 0,1; s.d. 1	E.M. -0,4; s.d. 1,4	E.M. -0,2; s.d. 3
P4	S.M. -0,3; s.d. 1,5	S.M. -1,1; s.d. 1,6	S.M. 0,8; s.d. 1,7
	E.M. -0,2; s.d. 1,5	E.M. -0,3; s.d. 1,8	E.M. -0,5; s.d. 3,2
O1	S.M. -0,3; s.d 1,5	S.M. -0,7; s.d. 1,3	S.M. 0,5; s.d. 0,9
	E.M. 0,1; s.d. 0,8	E.M. -0,1; s.d. 1,5	E.M. 0,5; s.d. 2
O2	S.M. -0,4; s.d. 1,4	S.M. -0,5; s.d. 1,35	S.M. 0,4; s.d. 0,7
	E.M. -0,2; s.d. 1	E.M. -0,1; s.d. 1,4	E.M. 0,3; s.d. 2,9

*P<0,05

- **P 100:** (80-120 ms). En esta ventana se repiten los resultados del intervalo previo, sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre sanos y enfermos en WPASS, WPRESS en ninguno de los electrodos. En la tarea WCOL se hallaron diferencias significativas en electrodos frontopolares y frontotemporales en los dos hemisferios.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO P100 DURANTE LA REALIZACION DE LAS TAREAS CONTROL.

	WPASS	WPRESS	WCOL
FP1	S.M. -2,3; s.d. 1,7	S.M.-1,6; s.d. 2	S.M. 0,6; s.d. 2,7**
	E.M. -1,5; s.d. 1,1	E.M. -1,7; s.d. 2,2	E.M. -2,2; s.d. 2,7
FP2	S.M. -1,7; s.d. 1,6	S.M. -1,4; s.d. 2,2	S.M. 0,8; s.d. 2,9**
	E.M. -1,3; s.d. 1,1	E.M. -1,9; s.d. 2,9	E.M. -2,9; s.d. 2,7
F3	S.M.-2,; s.d. 2,1	S.M. -2,4; s.d. 2,6	S.M. -0,4; s.d. 1,8
	E.M. -1,6; s.d. 1,2	E.M. -2; s.d. 1,9	E.M. -1,4; s.d. 1,8
F4	S.M. -1,7; s.d. 2,2	S.M. -1,8; s.d. 2,5	S.M. 0,01; s.d. 1,9
	E.M. -1,2; s.d. 1,3	E.M. -1,6; s.d. 2,	E.M. -1; s.d. 2,5
F7	S.M. -1,7; s.d. 2,1	S.M. -2; s.d. 2,4	S.M. 0,6; s.d. 2,2*
	E.M. -1,2; s.d. 1,1	E.M. -1,3; s.d. 1,9	E.M. -1,6; s.d. 2,3
F8	S.M. -1,1; s.d. 2	S.M. -1,3; s.d. 2,6	S.M. 1,4; s.d. 3,3*
	E.M. -0,5; s.d. 2,3	E.M. -0,9; s.d. 3,3	E.M. -1,6; s.d. 2,8
T7	S.M. -0,3; s.d. 1,9	S.M. -0,2; s.d. 1,8	S.M. 1,8; s.d. 1,7
	E.M. -0,1; s.d. 1,2	E.M. 0,1; s.d. 2,5	E.M. 0,7; s.d. 2,5
T8	S.M. 0,1; s.d. 1,8	S.M. 0,3; s.d. 2,2	S.M. 1,6; s.d. 2,3
	E.M. 0,2; s.d. 0,9	E.M. 0,8; s.d. 2,4	E.M. 0,1; s.d. 2,6
P3	S.M. 3,3; s.d. 2,9	S.M. 3,3 s.d. 2,7	S.M. 5,5; s.d. 2,8
	E.M. 4; s.d. 3,9	E.M. 5,; s.d. 4,6	E.M. 4; s.d. 3,7
P4	S.M. 3,3; s.d. 3,1	S.M. 3,6; s.d. 2,7	S.M. 5,8; s.d. 3,3
	E.M. 3,7; s.d. 3,5	E.M. 5; s.d. 5,1	E.M. 2,9; s.d. 4,3
O1	S.M. 4,6; s.d. 2,8	S.M. 4,7; s.d. 2,6	S.M. 4,9; s.d. 1,8
	E.M. 4; s.d. 3,7	E.M. 5; s.d. 3,9	E.M. 4,1; s.d. 3,4
O2	S.M. 4,6; s.d. 2,3	S.M. 4,7; s.d. 2,4	S.M. 4,6; s.d. 1,5
	E.M. 4; s.d. 2,9	E.M. 5,3; s.d. 4,2	E.M. 4; s.d. 3,6

* P< 0,05; ** P< 0,01

- **N150 (120 - 180).** No se halló ninguna diferencia en WPASS y WPRESS entre enfermos y sanos. En WCOL los resultados difieren algo de los observados en las ventanas de tiempo previas. Se halló significación estadísticas en las diferencias de amplitud entre sanos y enfermos en los electrodos frontopolares bilaterales, frontal, frontotemporal del hemisferio izquierdo y electrodo occipital izquierdo. En el electrodo occipital derecho las diferencias fueron cercanas a la significación.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO N150 DURANTE LA REALIZACION DE LAS TAREAS CONTROL.

	WPASS	WPRESS	WCOL
FP1	S.M. 0,7; s.d. 1,3	S.M. 1,4; s.d. 2,1	S.M. 3,1; s.d. 4,01*
	E.M. 0,8; s.d. 1,2	E.M. 1; s.d. 2,2	E.M. 0,22; s.d. 3
FP2	S.M. 0,4; s.d. 1,4	S.M. 1,5; s.d. 2,5	S.M. 3,1; s.d. 4,1*
	E.M. 0,9; s.d. 1,7	E.M. 1; s.d. 2,5	E.M. 0,1; s.d. 2,9
F3	S.M. -0,2; s.d. 1,2	S.M. 1,1; s.d. 2	S.M. 1,4; s.d. 2,9*
	E.M. 0,2; s.d. 1,8	E.M. 0,5; s.d. 2,1	E.M. -0,8; s.d. 2,8
F4	S.M. -0,6; s.d. 1,5	S.M. 1,3; s.d. 2,2	S.M. 1,6; s.d. 3,05
	E.M. -0,1; s.d. 2,1	E.M. 0,6; s.d. 2,3	E.M. 0,3; s.d. 3,4
F7	S.M. -0,3; s.d. 1,6	S.M. 0,7; s.d. 1,7	S.M. 2,2; s.d. 2,6**
	E.M. 0,3; s.d. 2,6	E.M. 0,1; s.d. 2,1	E.M.-1,03; s.d. 3
F8	S.M. -0,6; s.d. 1,6	S.M. 1; s.d. 2,8	S.M. 3; s.d. 5
	E.M. 0,5; s.d. 2,6	E.M. 1; s.d. 2,9	E.M. 1; s.d 3
T7	S.M. -0,7; s.d. 1,5	S.M. -0,12; s.d. 1,3	S.M. 0,6; s.d. 2,3
	E.M. -0,6; s.d. 1,1	E.M. -0,2; s.d. 2,3	E.M. -0,4; s.d. 2,8
T8	S.M. -1,5; s.d. 1,7	S.M. -0,3; s.d. 1,7	S.M. 0,7; s.d. 2,3
	E.M. -1; s.d. 1,38	E.M. 0,6; s.d. 2,6	E.M. -0,1; s.d. 2
P3	S.M. 0,3; s.d. 2,2	S.M. 0,1; s.d. 2,4	S.M. 0,27; s.d. 2,5
	E.M. 0,1; s.d. 3,6	E.M. -0,04; s.d. 4,1	E.M. -0,9; s.d. 3,5
P4	S.M. -0,1; s.d. 3,2	S.M. 0,23; s.d. 2,8	S.M. 1,5; s.d. 4
	E.M. -0,2; s.d. 3,7	E.M. 0,5; s.d. 5,1	E.M. 0,5; s.d. 3,4
O1	S.M. 1,9; s.d. 2,8	S.M. 0,4; s.d. 3,34	S.M. 1,8; s.d. 2,6
	E.M. 1,2; s.d. 3,7	E.M. 0,6; s.d. 4,3	E.M. -0,3; s.d. 3,02
O2	S.M. 1,4; s.d. 2,9	S.M. 0,5; s.d. 2,9	S.M. 1,8; s.d. 2,4
	E.M. 1; s.d. 3,3	E.M. 1; s.d. 4	E.M. 0,01; s.d. 3,3

*P<0,05; **P<0,01;***P<0,001

- **P200** (180 - 270 ms). Nuevamente no hubo diferencias entre enfermos y sanos en WPASS y WPRESS en ninguno de los electrodos. Las diferencias entre sanos y enfermos fueron estadísticamente significativas en WCOL a nivel frontopolar bilateral, frontal y temporal en hemisferio derecho y frontotemporal en ambos hemisferios.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO P200 DURANTE LA REALIZACION DE LAS TAREAS CONTROL.

	WPASS	WPRESS	WCOL
FP1	S.M. 0,4; s.d. 1,6	S.M. 3; s.d. 2,2	S.M. 6,9; s.d. 5,2**
	E.M. 1,4; s.d. 2,4	E.M. 2,2; s.d. 2,1	E.M. 1,5; s.d. 4,2
FP2	S.M. 1,13; s.d. 1,7	S.M. 3,5; s.d. 2,7	S.M. 7,8; s.d. 4,7**
	E.M. 1,9; s.d. 3	E.M. 2,7; s.d. 2,2	E.M. 2,3; s.d. 2,3
F3	S.M. 1,9; s.d. 2,2	S.M. 2,7; s.d. 2,3	S.M. 3,1; s.d. 2,9*
	E.M. 1,7; s.d. 1,9	E.M. 2,6; s.d. 2,08	E.M. 0,3; s.d. 4,4
F4	S.M. 2,2; s.d. 2,2	S.M. 3,5; s.d. 2,2	S.M. 5,2; s.d. 2,6*
	E.M. 1,9; s.d. 1,9	E.M. 3; s.d. 1,5	E.M. 2,7; s.d. 3,3
F7	S.M. 0,7; s.d. 1,8	S.M. 1,6; s.d. 2,7	S.M. 3,8; s.d. 2,5**
	E.M. 1,6; s.d. 3,5	E.M. 1,2; s.d. 1,9	E.M. 0,9; s.d. 2,2
F8	S.M. 1,3; s.d.1,7	S.M. 4,1; s.d. 3.1	S.M. 9,3; s.d. 8,8*
	E.M. 1,4; s.d. 3,1	E.M. 3,5; s.d. 2,8	E.M. 4,5; s.d. 3,6
T7	S.M. 0,4; s.d. 2,6	S.M. 1,3; s.d. 1,4	S.M. 1,8; s.d. 2,5
	E.M. -0,3; s.d. 1,8	E.M. 1,5; s.d. 2,4	E.M.-0,2; s.d. 4
T8	S.M. 0,9; s.d. 1,9	S.M. 2,7; s.d. 2,3	S.M. 4,7; s.d. 2,6*
	E.M. 0,1; s.d. 2,4	E.M. 2,8; s.d. 2,4	E.M. 2,2; s.d. 3
P3	S.M. 2,4; s.d. 3,8	S.M. 3,3; s.d. 3,3	S.M. 1,3; s.d. 3,8
	E.M. 1,2; s.d. 3,6	E.M. 3,4; s.d. 4,7	E.M. -0,7; s.d. 5,4
P4	S.M. 2,4; s.d. 3,3	S.M. 4,2; s.d. 4,2	S.M. 3,8; s.d. 4,4
	E.M. 1; s.d. 3,2	E.M. 4; s.d., 4,3	E.M. 0,9; s.d. 5,5
O1	S.M. 2,8; s.d. 4,1	S.M. 2,3; s.d. 3,7	S.M. 1; s.d. 4,2
	E.M. 0,6; s.d. 2,6	E.M. 1,7; s.d. 4	E.M. -0,5; s.d. 3,6
O2	S.M. 2,5; s.d. 3,7	S.M. 2,5; s.d. 4,2;	S.M. 1,27; s.d. 4
	E.M. 1; s.d. 4,3	E.M. 2,2; ; s.d. 4,6	E.M. 0,1; s.d. 3,7

* P< 0,05; ** P< 0,01

- **P3a** (270-350). No se observaron diferencias en WPASS y WPRESS. En WCOL únicamente alcanzan la significación estadística las diferencias observadas en electrodo temporal y occipital del hemisferio izquierdo.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO P3A DURANTE LA REALIZACION DE LAS TAREAS CONTROL.

	WPASS	WPRESS	WCOL
FP1	S.M. 1,1; s.d. 1,7	S.M. 2,3; s.d. 2,7	S.M. 4,5; s.d. 7,2
	E.M. 1,2; s.d. 1,8	E.M. 1,3; s.d. 3,4	E.M. 3; s.d. 2,9
FP2	S.M. 2; s.d. 2,2	S.M. 3,02; s.d. 2,8	S.M. 6; s.d. 8,2
	E.M. 1,5; s.d. 2,3	E.M. 1,7; s.d. 3,4	E.M. 3; s.d. 4,7
F3	S.M. 1,8; s.d. 1,9	S.M. 1,2; s.d. 2,4	S.M. 3,5; s.d. 4,7
	E.M. 1,4; s.d. 1,5	E.M. 1,7; s.d. 3,5	E.M. 2,1; s.d. 4,8
F4	S.M. 2,6; s.d. 2,4	S.M. 2,5; s.d. 2,7	S.M. 5,6; s.d. 5,6
	E.M. 1,4; s.d. 1,7	E.M. 2,4; s.d. 2,7	E.M. 4,4; s.d. 4,4
F7	S.M. 0,4; s.d. 1,9	S.M. ; s.d. 2,8	S.M. 2,3; s.d. 4,3
	E.M. 1; s.d. 2,2	E.M.0,3; s.d. 2,3	E.M. 0,21; s.d. 3,5
F8	S.M. 1,9; s.d. 2,9	S.M. 4,4; s.d. 3,7	S.M. 8,7; s.d. 11,2
	E.M. 1,3; s.d. 2,6	E.M. 3,5; s.d. 3,2	E.M. 3,7; s.d. 4,6
T7	S.M. 0,5; s.d. 2,6	S.M. 1,6; s.d. 1,9	S.M. 3,3; s.d. 3,7*
	E.M. 0,6; s.d. 1,3	E.M. 1,5; s.d. 2,5	E.M. 0,2; s.d. 3,9
T8	S.M. 2,2; s.d. 1,5	S.M. 3,7; s.d. 2,5	S.M. 4,8; s.d. 5,2
	E.M. 1,3; s.d. 1,3	E.M. 3,6; s.d. 2,3	E.M. 3,2; s.d. 3,1
P3	S.M. 3,7; s.d. 2,4	S.M. 4,5; s.d. 4,2	S.M. 9,1; s.d. 4,9
	E.M. 2,5; s.d. 3	E.M. 5,4; s.d. 3,9	E.M. 6,3; s.d. 5,4
P4	S.M. 4,2; s.d. 3,1	S.M. 5,6; s.d. 4,5	S.M. 8,2; s.d. 6,2
	E.M. 2,8; s.d. 2,5	E.M. 5,9; s.d. 3,7	E.M. 6,8; s.d. 5,4
O1	S.M. 3,9; s.d. 3,8	S.M. 3,4; s.d. 3,9	S.M. 6,4; s.d. 5,3*
	E.M. 2,5; s.d. 2,5	E.M. 2; s.d. 4,1	E.M. 2,7; s.d. 4
O2	S.M. 3,8; s.d. 3,3	S.M. 3,7; s.d. 3,8	S.M. 6,5; s.d. 5,2
	E.M. 2,7; s.d. 3,2	E.M. 2,5; s.d. 4,4	E.M. 3,6; s.d. 4,4

*P< 0,05; ** P< 0,01

- **P3b** (350 - 450 ms).No encontramos diferencias estadísticamente durante WPASS. Y WPRESS. En WCOL sólo alcanza de nuevo significación estadística la diferencia en electrodo temporal izquierdo.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO P3B DURANTE LA REALIZACION DE LAS TAREAS CONTROL.

	WPASS	WPRESS	WCOL
FP1	S.M. 0,6; s.d. 2	S.M. 2,17; s.d. 2,9	S.M. 4,5; s.d. 7,3
	E.M. 0,3; s.d. 1,6	E.M. 0,6; s.d. 3,2	E.M. 3; s.d. 2,8
FP2	S.M. 1,7; s.d. 2,3	S.M. 3; s.d. 3,1	S.M. 6; s.d. 8,2
	E.M. 0,8; s.d. 2,5	E.M. 1,2; s.d. 3,1	E.M. 3; s.d. 4,6
F3	S.M. 1,4; s.d. 2,2	S.M. 1,7; s.d. 2,4	S.M. 3,5; s.d. 4,7
	E.M. 0,6; s.d. 0,9	E.M. 2,4; s.d. 3,6	E.M. 2,5; s.d. 4,6
F4	S.M. 2,8; s.d. 3,2	S.M.3,3; s.d. 2,9	S.M. 5,6; s.d. 5,6
	E.M. 1; s.d. 1,6	E.M. 3,4; s.d. 2,9	E.M. 4,6; s.d. 4,3
F7	S.M. -0,8; s.d. 2,5	S.M. 0,9; s.d. 2,2	S.M. 2,3; s.d. 4,3
	E.M. -0,1; s.d. 1,6	E.M. -0,5; s.d. 2,2	E.M. 1; s.d. 3,4
F8	S.M. 1,4; s.d. 3,5	S.M. 4,3; s.d. 3,8	S.M. 8,7; s.d. 11,2
	E.M. 1; s.d. 2,7	E.M. 3; s.d. 2,5	E.M. 4; s.d. 4,5
T7	S.M. -0,6; s.d. 3,1	S.M. 1,4; s.d. 2,2*	S.M. 3,3; s.d. 3,7*
	E.M. 0,1; s.d. 1,4	E.M. -0,2; s.d. 1,5	E.M. 0,4; s.d. 3,8
T8	S.M. 2,2; s.d. 1,7	S.M. 3,5; s.d. 2,4	S.M. 4,8; s.d. 5,2
	E.M. 1,7; s.d. 1	E.M. 1,9; s.d. 1,4	E.M. 3,1; s.d. 3
P3	S.M. 2,8; s.d. 3,1	S.M. 3; s.d. 3,7	S.M. 9,1; s.d. 5
	E.M. 1,5; s.d. 2,4	E.M. 4,1; s.d. 4,4	E.M. 7; s.d. 5,4
P4	S.M. 3,4; s.d. 3	S.M. 4,3; s.d. 3,6	S.M. 8,2; s.d. 6,2
	E.M. 2,7; s.d. 2	E.M. 3,7; s.d. 4,4	E.M. 7,1; s.d. 5,2
O1	S.M. 3,7; s.d. 3,8	S.M. 2,4; s.d. 3,7	S.M. 6,4; s.d. 5,3
	E.M. 1,5; s.d. 2,2	E.M. 0,4; s.d. 3,8	E.M. 3,3; s.d. 4,3
O2	S.M. 3,3; s.d. 3,3	S.M. 3; s.d. 3,5	S.M. 6,5; s.d. 5,2
	E.M. 1,2; s.d. 2,6	E.M. 1; s.d. 4	E.M. 4,2; s.d. 4,6

* P< 0,05; ** p< 0,01

-**SW1** (450-800). No se halló ninguna diferencia significativa en ninguna de las tareas.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO SW1 DURANTE LA REALIZACION DE LAS TAREAS CONTROL.

	WPASS	WPRESS	WCOL
FP1	S.M. 0,7; s.d. 2,6	S.M. 2; s.d. 1,8	S.M. 2,6; s.d. 6,1
	E.M. 0,2; s.d. 0,9	E.M. 1; s.d. 1,9	E.M. 1; s.d. 2,6
FP2	S.M. 2; s.d. 2,8	S.M. 2,9; s.d. 2,4	S.M. 4,1; s.d. 6,7
	E.M. 0,6; s.d. 1,3	E.M. 2,3; s.d. 2,4	E.M. 2; s.d. 3,1
F3	S.M. 1; s.d. 1,9	S.M. 1,5; s.d. 1,9	S.M. 2,5; s.d. 6,7
	E.M. 0,5; s.d. 0,7	E.M. 1,4; s.d. 1,6	E.M. 2,3; s.d. 3,9
F4	S.M. 2,1; s.d. 2,7	S.M. 2,7; s.d. 2,6	S.M. 4,5; s.d. 4,3
	E.M. 1,4; s.d. 0,6	E.M. 2,4; s.d. 1,5	E.M. 3,5; s.d. 3,4
F7	S.M. -0,6; s.d. 2,1	S.M. 1,1; s.d. 1,6	S.M. 2,1; s.d. 3,9
	E.M. 0,1; s.d. 1,6	E.M. 0,1; s.d. 2,4	E.M. 0,3; s.d. 3,2
F8	S.M. 1,7; s.d. 4,6	S.M. 3,6; s.d. 3,6	S.M. 6,2; s.d. 7,5
	E.M. 1; s.d. 1,1	E.M. 3,2; s.d. 2,3	E.M. 3,4; s.d. 4,3
T7	S.M. -0,3; s.d. 2,8	S.M. 0,7; s.d. 1,9	S.M. 3,1; s.d. 3,4
	E.M. 0,1;s.d. 1	E.M. -0,1; s.d. 1,9	E.M. 1,5; s.d. 3,2
T8	S.M. 2,1; s.d. 1,5	S.M. 2,3; s.d. 3,1	S.M. 4,5; s.d. 4,6
	E.M. 1,5; s.d. 0,6	E.M. 1,7; s.d. 2	E.M. 3,5; s.d. 3,4
P3	S.M. 1,7; s.d. 2,3	S.M. 0,6; s.d. 2,1	S.M. 6,5; s.d. 5,1
	E.M. -1; s.d. 1,5	E.M. 0,6; s.d. 2,2	E.M. 5,4; s.d. 5
P4	S.M. 2,4; s.d. 2,3	S.M. 1,5; s.d. 2,4	S.M. 6,7; s.d. 5,5
	E.M. 1,3; s.d. 1,5	E.M. 1,2; s.d. 2,9	E.M. 6; s.d. 6,2
O1	S.M. 2,6; s.d. 3,1	S.M. 0,12; s.d. 2,4	S.M. 4,4; s.d. 4,9
	E.M. 1,4; s.d. 1,2	E.M. -0,5; s.d. 3,1	E.M. 3; s.d. 3,7
O2	S.M. 2,6; s.d. 2,7	S.M. 0,4; s.d. 2,4	S.M. 4,9; s.d. 4,9
	E.M. 1,8; s.d. 1,8	E.M. -0,3; s.d. 3,3	E.M. 3,4; s.d. 4,4

*P < 0,05; ** P< 0,01; *** P < 0,001

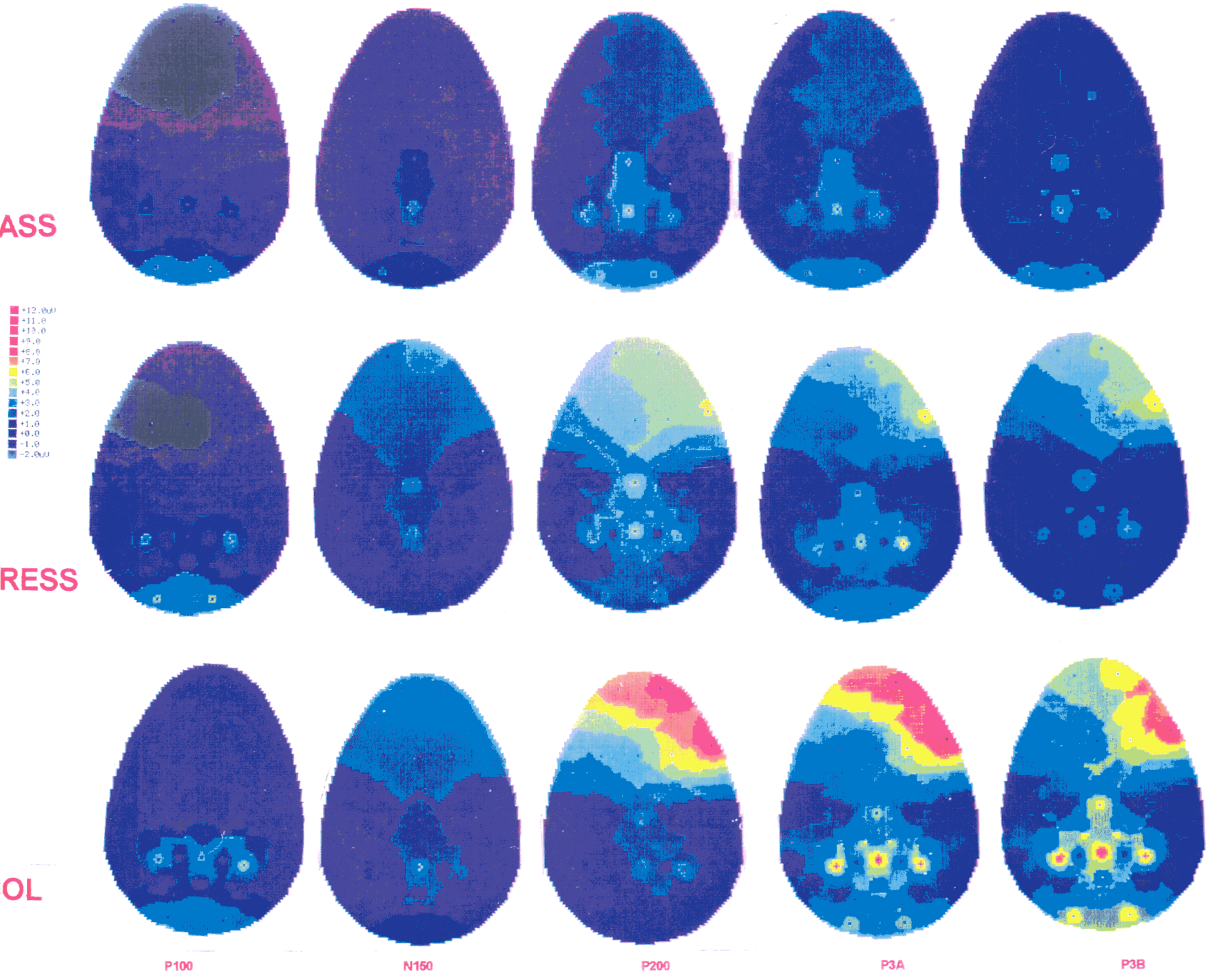
- **SW2** (800 - 1200). No existen diferencias en la amplitud de la onda entre tareas en ningún electrodo en WPASS y WPRESS. En WCOL las diferencias se localizan en electrodos frontopolares y frontales de ambos hemisferios, en temporal de hemisferio izquierdo y parietal de hemisferio derecho.

TABLA DE DIFERENCIAS EN LA AMPLITUD DEL POTENCIAL ENTRE SANOS (S) Y ENFERMOS (E) PARA EL INTERVALO SW2 DURANTE LA REALIZACION DE LAS TAREAS CONTROL.

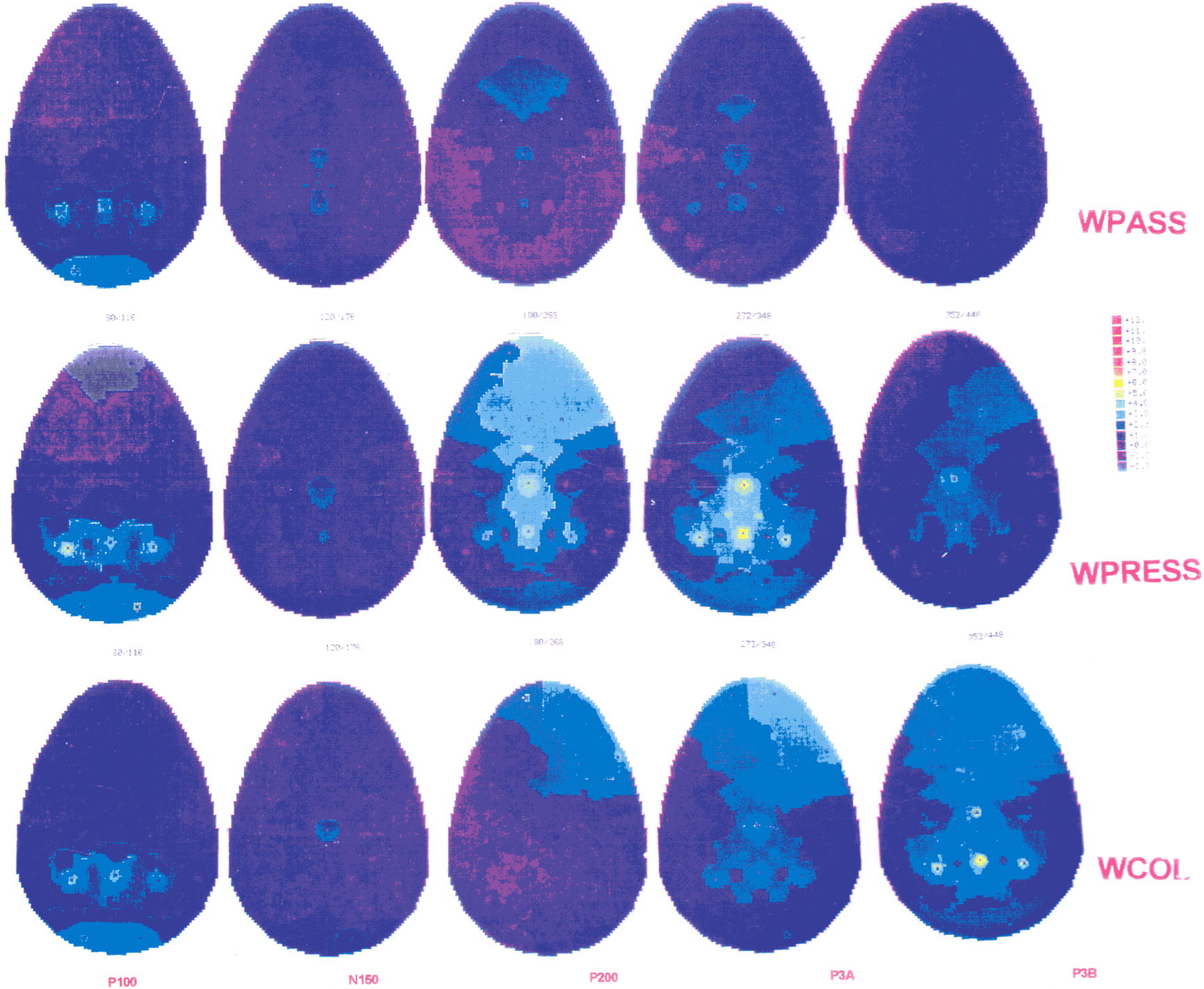
	WPASS	WPRESS	WCOL
FP1	S.M. 0,6; s.d. 2,4	S.M. 0,8; s.d. 1,3	S.M. 3,3; s.d. 4,5*
	E.M. -0,1; s.d. 1	E.M. 0,9; s.d. 1,3	E.M. 0,2; s.d. 1,9
FP2	S.M. 2,2; s.d. 2,2	S.M. 1,1; s.d. 1,6	S.M. 4,6; s.d. 4,8*
	E.M. 1,7; s.d. 1,3	E.M. 1,4; s.d. 1,6	E.M. 1; s.d. 2
F3	S.M. 0,8; s.d. 1,31	S.M. 0,7; s.d. 1,1	S.M. 1,5; s.d. 2,4
	E.M. 0,1; s.d. 0,6	E.M. 1; s.d. 1,2	E.M. 0,3; s.d. 1,9
F4	S.M. 1,4; s.d. 1,6	S.M. 1,1; s.d. 1,6	S.M. 2,9; s.d. 2,9
	E.M. 1,3; s.d. 0,7	E.M. 1,3; s.d. 0,8	E.M. 1,6; s.d. 1,8
F7	S.M. -0,2; s.d. 1,4	S.M. 0,4; s.d. 0,9	S.M. 2,2; s.d. 2,5*
	E.M. -0,1; s.d. 1,3	E.M. 0,6; s.d. 1,7	E.M. -0,3; s.d. 2,5
F8	S.M. 1,6; s.d. 3,4	S.M. 1,1; s.d. 1,8	S.M. 5,1; s.d. 4,9*
	E.M. 1; s.d. 1,8	E.M. 1,2; s.d. 1,6	E.M. 2,1; s.d. 2,5
T7	S.M. -0,2; s.d. 1,3	S.M. 0,2; s.d. 1,1	S.M. 1,9; s.d. 1,7*
	E.M. -0,2; s.d. 0,9	E.M. 0,3; s.d. 1,9	E.M. 0,5; s.d. 1,9
T8	S.M. 0,8; s.d. 1,1	S.M. 0,5; s.d. 1,6	S.M. 3,4; s.d. 2,6
	E.M.0,3; s.d. 0,5	E.M. 0,5; s.d. 1,1	E.M. 2,2; s.d. 2,1
P3	S.M. 0,6; s.d. 1,2	S.M. 0,7; s.d. 1,6	S.M. 2,6; s.d. 1,9
	E.M. 0,4; s.d. 0,8	E.M. 0,6; s.d. 1,6	E.M. 1,6; s.d. 2,3
P4	S.M. 1,2; s.d. 1,4	S.M. 1,3; s.d. 1,9	S.M. 3,9; s.d. 2,4*
	E.M. 1 ; s.d. 0,6	E.M. 1; s.d. 1,9	E.M. 1,9; s.d. 2,3
O1	S.M. 1,1; s.d. 1,2	S.M. 0,4; s.d. 2,1	S.M. 1,9; s.d. 1,7
	E.M. 0,7; s.d. 0,6	E.M. 0,2; s.d. 2,2	E.M. 1; s.d. 2,1
O2	S.M. 1,1; s.d. 1,2	S.M. 0,4; s.d. 1,8	S.M. 2,3; s.d. 2
	E.M. 0,7; s.d. 1,1	E.M. 0,2; s.d. 1,8	E.M. 1,5; s.d. 2,3

* P< 0,05; ** P < 0,01

ACTIVIDAD ELECTRICA DURANTE LAS TAREAS CONTROL EN SUJETOS SANOS



ACTIVIDAD ELECTRICA DURANTE LAS TAREAS CONTROL EN TOC



V. DISCUSIÓN

1. Análisis espectral. Ojos abiertos.

Unicamente en la banda α se encontraron diferencias significativas entre el grupo de sanos y de enfermos a nivel de P3 (P<0,05), Pz (P<0,05) y fue casi significativo en P4 (P= 0,064). También se observaron diferencias significativas en O1 (P<0,05) y O2 (P<0,05). En los 13 sujetos que se realizó el estudio tras el tratamiento farmacológico se realizó una comparación de medias de la potencia máxima en la banda α con los sujetos normales. Se mantuvieron las significaciones que aparecían en los sujetos sin tratamiento, excepto en el electrodo P4 en el que se igualaban las medias.

Estas diferencias de potencia no se correlacionaron con la puntuación en la escala de Yalebrown, ni con el nivel de ansiedad en el momento del estudios medido por la escala de Hamilton para la ansiedad.

La banda α (8-13 Hz) consiste en una actividad rítmica que ocurre de forma prominente en regiones posteriores y es una característica prominente del EEG en el sujeto despierto y en estado de relajación. La amplitud del ritmo α se atenúa con la atención y esfuerzo mental. Durante el registro con ojos abiertos se solicita al individuo que mire sin parpadear o haciéndolo lo menos posible a un punto en el centro de la pantalla del ordenador. La incapacidad funcional del paciente obsesivo para aprehender la realidad nítidamente hace que el sujeto se sienta muy inseguro, vivenciando de forma muy imprecisa los límites de la realidad. Esto le lleva a la necesidad patológica de verificaciones y comprobaciones reiteradas, ya que la duda, como sentimiento permanente en que está instalado el enfermo precisa disiparse a través de una constante e insatisfactoria constatación de la realidad De ahí que actividades tan simples como fijar la vista en un punto pueda provocar un estado de hiperactivación en estos pacientes que haga descender la potencia de la banda α. Esto explicaría por qué con los ojos cerrados desaparecen las diferencias, ya que el individuo no precisa tener control sobre ningún estímulo.

La pérdida de las funciones de realidad, la configuración de ésta de una forma rígida y la necesidad de mantener el equilibrio mediante continuas verificaciones es, en definitiva, una forma de relacionarse con el mundo, característica de estos pacientes y que difícilmente se modifica con el tratamiento.

2. Análisis de potenciales evocados.

2a. P300

Como hemos señalado la P300 es una onda simétrica positiva, máxima en regiones parietales y centrales cercanas a la línea media, con una latencia que varía entre 250 a 600 milisegundos dependiendo de los estímulos y de factores individuales diferentes de unos sujetos a otros.

Se considera que es un potencial cognitivo porque se genera cuando los sujetos atienden y discriminan estímulos que difieren unos de otros en alguna dimensión. La discriminación entre dos estímulos genera una onda positiva relativamente grande (10-20 μV) con una latencia de alrededor de 300 ms.

Las primeras publicaciones acerca de la P300 datan de hace 30 años (Sutton, Braren, Zubin y John, 1965) y se centraban alrededor de los mecanismos de procesamiento de la información básica, de localización de la atención y la memoria inmediata. Los distintos autores han propuesto que este componente tardío de los potenciales evocados es "endógeno", relacionado con las reacciones psicológicas del sujeto al estímulo más que con las características físicas del mismo. En el último cuarto de siglo se han sugerido diferentes teorías en un intento de comprender el significado de la P300 en el cerebro aunque ninguna consigue una explicación clara y convincente. De los distintos estudios y teorías solo podemos deducir que la P300 esta relacionada directamente con la cognición aunque no sabemos exactamente como.

La P300 se ha encontrado relacionada con la atención que el individuo presta al estímulo. Cuando se presentan varios estímulos, esta onda aparece en respuesta al estímulo al que atiende el sujeto. Su amplitud varía con la probabilidad del estímulo (Duncan-Johnson and Donchin, 1977). La amplitud y la latencia de la P300 varía así mismo con la dificultad de la tarea. La amplitud disminuye y la latencia aumenta cuando la tarea se complica. Esta disminución en la amplitud se ha relacionado con la seguridad con la que el individuo realiza la tarea, disminuyendo cuando se siente mas inseguro (Squires y cols., 1973). Ruchkin y Sutton (1978) sugirieron que la amplitud de la P300 podría reflejar la cantidad de información transmitida durante la percepción . Otra posibilidad relacionada con ésta es que la amplitud de la P300 puede reflejar la cantidad de información útil (Johnson y Donchin, 1978).

Johnson (1986, 1992) ha propuesto un modelo para explicar los cambios de amplitud de la P300 bajo diferentes situaciones experimentales. La probabilidad del estímulo y el significado del mismo son dos factores con un efecto aditivo en la amplitud de la P300. Estos dos factores se multiplican por un tercer factor que representa la cantidad de información que se recibe acerca del estímulo. Esto dependerá del equívoco en la evaluación del estímulo y de la cantidad de atención prestada a la tarea. Este modelo es importante por que sugiere que la P300 no representa un proceso unitario, sino la suma de varios procesos diferentes. (Picton, 1992).

La latencia y la amplitud de la P300 pueden ser afectadas de forma diferente por las distintas variables experimentales. El aumento en la cantidad de tiempo necesaria para evaluar el estímulo aumenta la latencia, si en las dos tareas se hacen con la misma seguridad no se modifica la amplitud. (Kutas y cols. 1977). Es posible que la latencia y la amplitud reflejen procesos diferentes.

Aparte de desconocer el papel que juega la P300 en los procesos cognitivos, desconocemos el origen intracerebral de la misma, por lo que la utilidad clínica de esta onda es hoy por hoy limitada. Sin embargo, podemos considerarla como una medida neuroeléctrica, no invasiva y sencilla de obtener de la función cognitiva (Polich, 1992, Polich y cols, 1995).

La P300 se ha encontrado alterada en diferentes patologías psiquiátricas, como por ejemplo la esquizofrenia en que se ha observado una disminución en la amplitud de la P3b (Pfefferbaum y cols., 1984), que se ha interpretado causada por las dificultades que encuentran los esquizofrénicos en mantener la atención en ausencia de estímulos ambientales. También se ha evaluado en el alcoholismo, depresión, demencia, autismo y otras patologías (Porfesz, 1980; Pfefferbaum, 1979; Damer, 1981, Picton, 1992).

Se ha pretendido utilizar las diferencias en la amplitud y la latencia de la P300 como marcador biológico específico de patología o como predictor de respuesta a tratamiento en distintos trastornos, siendo los hallazgos poco consistentes hasta la fecha.

En nuestro estudio fue evaluado el componente P300 del potencial evocado auditivo que apareció tras el estímulo infrecuente encontrando un valor medio de la amplitud del potencial en Pz significativamente menor en el grupo de enfermos sin tratamiento respecto a los sanos, con una $p<0,05$ en las pruebas paramétricas y $P<0,03$ en las no paramétricas. En cuanto a la latencia de

aparición del pico máximo fue mayor en los enfermos con una significación estadística de P=0,012 en la T de student y P=0,011 en la prueba de Mann-Whitney. La amplitud del potencial no mostró ninguna correlación con la gravedad de la psicopatología en el momento del estudio (escala de Yale brown), ni con el nivel de ansiedad (HAS). La latencia mostró un coeficiente de correlación de Pearson de 0,5 con el nivel de ansiedad, estando éste cercano a la significación estadística (P<0,08). Tampoco se observó correlación con las subescalas de obsesiones y compulsiones. Se crearon dos subgrupos de enfermos según tuvieran un claro predominio de obsesiones en el cuadro clínico, compulsiones o un cuadro mixto. No hubo diferencias significativas entre grupos.

Tras el tratamiento con clorimipramina (con acción serotoninérgica) aumentó la amplitud del potencial, aunque sin llegar a la significación estadística, respecto a los valores obtenidos sin tratamiento. No queda claro la importancia clínica de este hallazgo. No diferencia entre subgrupos de pacientes ni muestra correlación con el nivel de psicopatología.

Las diferencias en la amplitud podría estar ocasionada por la inseguridad con que los pacientes con TOC responden al estímulo infrecuente. Los pacientes con TOC muestran dificultades para cambiar su energía psíquica de un objetivo a otro con agilidad y eficacia (Vallejo, 1995), dificultad que podría estar relacionada con una disfunción frontal inhibitoria. El sujeto, para responder al estímulo infrecuente de la tarea presionando el botón del ratón, precisa inhibir la pauta de conducta previa frente al estímulo frecuente. La ineficacia de los procesos inhibitorios hace que el individuo dude a la hora de decidir contestar al estímulo infrecuente. Esta falta de seguridad podría condicionar la disminución en la amplitud observada. Un dato que sería coherente con esta explicación es la reducción de la P300 observada en pacientes con daño frontal (Picton, 1992).

La latencia de la P300 parece estar determinada por la evaluación del estímulo y ser independiente de la respuesta al mismo y del tiempo de reacción. Se ha observado que la latencia de la P300 es a menudo más larga que el tiempo de reacción, sugiriendo que los procesos reflejados en la P300 no son los causantes de la decisión de responder al estímulo, pero puede reflejar el almacenamiento posterior en la memoria que permite al sujeto utilizar la información actual para prepararse para futuros eventos. Donchin (1981) se refiere a esta actividad como "context updating".

Se ha observado que el aumento del tiempo empleado para categorizar el estímulo aumenta la latencia de esta onda. La incapacidad de los pacientes para ignorar las características no relevantes de los estímulos de forma ágil prolonga el tiempo de evaluación y categorización del estímulo

reflejándose quizás en este aumento de la latencia. La correlación hallada entre latencia y puntuación en la escala de ansiedad hace pensar que el nivel de angustia del enfermo aumente el tiempo necesario para evaluar el estímulo.

Towey y cols. (1994) también señalan una disfunción del lóbulo frontal en pacientes con TOC apoyándose en un estudio de la P300. Estos autores plantearon la hipótesis de un trastorno de la atención en el TOC. Realizaron para su estudio un trabajo con potenciales evocados auditivos durante la realización de una tarea de atención selectiva. Esta tarea consistía en que los sujetos escuchen dos tandas de estímulos de diferente frecuencia con estímulos standar a los que no tiene que responder de 1000Hz en el oído izquierdo y de 500Hz en el derecho. El ruido al que deben de responder (deviant target) tenía una frecuencia de 750Hz y ocurre de forma aleatoria en cada oído con una probabilidad de 0,10. Presentaron una tanda de secuencias de 100 tonos en cada oído en cada uno de los dos bloques de la tarea. En el primer bloque se solicitó a los pacientes que respondieran al estímulo infrecuente sólo cuando apareciera en el oído derecho, presionando el botón con su mano derecha. En el segundo bloque la tarea era la misma salvo que debían de atender sólo a los estímulos del oído izquierdo. Comparada con los normales, la amplitud en la P300 de los pacientes fue menor para los estímulos relevantes en el oído al que tenían que atender. Sin embargo, tras los estímulos no relevantes que escuchaban en el oído que tenían que desatender observaron que los pacientes presentaban un componente P300 con una amplitud mayor al componente observado en los sanos. El mayor esfuerzo cognitivo y de atención en los enfermos fue dirigido hacia los estímulos no relevantes escuchados en el oído que se les había indicado que desatendieran. Nuestros resultados coinciden con los de los autores en la menor amplitud de la P300 a los estímulos relevantes. La tarea utilizada por nosotros es más sencilla y no exige un nivel de atención tan elevado como en el estudio de Towey y cols. De hecho tras los estímulos infrecuentes no observamos ningún componente P300 en los pacientes, así como no se observó en los sanos. Mencionamos este estudio ya que los autores encuentran que sus resultados apoyan la existencia en el TOC de disfunción frontal que explicaría la dificultad de estos pacientes para controlar la atención dirigida por dificultades en la inhibición de los estímulos infrecuentes. En este trabajo los pacientes presionaron correctamente el botón tras el estímulo señalado en cada bloque de la tarea.

Para la interpretación de las variaciones en la P300 tras el tratamiento nos parece particularmente

Para la interpretación de las variaciones en la P300 tras el tratamiento nos parece particularmente interesante el trabajo de Hegerl y Juckel (1993). Según estos autores el tono serotoninérgico central aumentado puede producir que las ondas del potencial evocado auditivo aumente menos en respuesta a intensidades crecientes del estímulo. Proponen que el componente N1/P200 varía en función de la intensidad del estímulo en mayor o menor medida dependiendo del tono serotoninérgico central. De esta forma si el tono serotoninérgico es alto, para la misma intensidad del estímulo el componente N1/P200 será menor. Este componente podría servir de marcador que identificara un subgrupo de pacientes que respondieran satisfactoriamente a drogas que actuaran en el sistema serotoninérgico. Basándonos en este estudio y en los resultados obtenidos por Molina y cols. (1993, 1995) expuestos en la introducción es posible que la amplitud del componente P300 de los potenciales evocados auditivos dependa del tono serotoninérgico central. Esto explicaría la modificación en la amplitud de la onda con el tratamiento farmacológico.

Hay una importante proporción de receptores 5HT-2 en las capas I y V de la corteza sensorial (Palacios y cols., 1990). Estos receptores se regulan a la baja con el tratamiento con antidepresivos con acción sobre el sistema serotoninérgico. Si aceptamos que en el TOC pueda haber un aumento del tono serotoninérgico central, reflejado en una menor amplitud de la P300 a los estímulos auditivos, podemos pensar que el mecanismo probable de la corrección en el tono serotoninérgico central, que explica el aumento de la amplitud en la P300, sea la regulación a la baja del número de receptores de la familia 5-HT2 y 5-HT1C, que produciría una disminución en la función serotoninérgica mediada por estos receptores (Goodwin y Jamison, 1990).

La no modificación de la latencia tras el tratamiento, a diferencia de la modificación en la amplitud, puede deberse al hecho de que latencia y amplitud reflejan distintos procesos.

Otros estudios que verifican la hipótesis de que la dificultad característica de los pacientes con TOC para categorizar los estímulos infrecuentes puede ser evaluada con potenciales evocados son los expuestos a continuación. Cielsielki y cols. (1981) analizan los potenciales evocados visuales en pacientes tras recibir los estímulos de forma pasiva y tras una tarea cognitiva, hallando disminución en la amplitud de los potenciales durante la tarea cognitiva, fundamentalmente en el lado derecho. Su hipótesis es que la elaboración de la información debería estar alterada en estos pacientes dadas sus dificultades para tomar decisiones ante estímulos mínimos, pareciendo que la dificultad reside en la pérdida de la capacidad inhibitoria de los estímulos no relevantes.

Malloy y cols. (1989) encontraron también una disminución de la amplitud de la P300 en pacientes con TOC en región orbitofrontal y temporal anterior cuando la tarea a realizar era la inhibición de un acto motor por una orden en la pantalla.

Investigaciones recientes han encontrado que la P300 puede variar no solo cambiando la estructura de la tarea sino por fluctuaciones en el "estado de arousal" del individuo. Esta variaciones en el arousal pueden ocurrir de forma espontánea o por factores externos. Un aumento del "arousal" parece relacionado con un aumento en la amplitud y una disminución en la latencia del componente P300 (Polich y cols., 1995). Algunos estudio han sugerido la posibilidad de que un estado de hiperarousal pudiera ser característico del TOC (Hoehn-Saric y cols., 1995). Para ello recogen una serie de variables "psicofisiológicas" como el latido cardiaco, respiración, presión arterial, conductancia de la piel..... Concluyen que el hiperarousal no es una característica patológica fundamental del TOC. Por lo publicado relacionando la P300 con los estados de hiperarousal, de existir un estado de hiperarousal en el TOC habría de observarse un aumento en la amplitud y una disminución en la latencia de este potencial tardío. En nuestro estudio los resultados son exactamente los contrarios, por lo que utilizando otra técnica apoyaríamos las conclusiones de Hoehn-Saric.

2b. WCST

Latencias de respuesta

Los pacientes obsesivos que participaron en nuestro estudio emplearon un tiempo significativamente mayor que los sujetos sanos en responder a los ensayos del WCST, en cada una de las condiciones analizadas. Tras el tratamiento este tiempo se redujo pero no de forma significativa, y no pudiendo descartar un efecto de aprendizaje en esta reducción. Este aumento en el tiempo de respuesta fue independiente de una buena o mala realización del test. Pensamos que puede ser un reflejo de la "lentitud obsesiva", fenómeno que expondremos a continuación. Hay autores que achacan la lentitud de los pacientes obsesivos a la intensidad y frecuencia de los pensamientos obsesivos y al tiempo empleado en las compulsiones. En nuestro estudio, sin embargo, la correlación entre las latencias y la psicopatología no aparecen como significativas estadísticamente.

El fenómeno de la "lentitud obsesiva" ha sido descrito recientemente. Muchos pacientes con un trastorno obsesivo-compulsivo se quejan de lentitud para llevar a cabo sus actividades ordinarias, lentitud que en ocasiones es profundamente incapacitante (Marks, 1978). En general se ha considerado que es el resultado de la ejecución de rituales y apenas se le ha prestado atención (Hymas y cols., 1991). De hecho, en las descripciones del trastorno en los libros de texto estándar (Slater y Roth, 1969; Ey y cols. 1974; Rado y Monroe, 1974) no recibe una atención explícita.

En 1974 Rachman describió lo que denominó "lentitud obsesiva primaria". Su informe se basó en las características de 10 pacientes que mostraron una lentitud grave en la ejecución de las tareas simples de la vida cotidiana. Procuró excluir a los pacientes en que la lentitud era consecuencia de la verificación u otros rituales. Explica, sin embargo, la lentitud desde un punto de vista psicológico en términos de "meticulosidad" sin hacer referencia al cerebro. Hymas y cols. (1991) realizan un estudio detallado de la neurología de la lentitud obsesiva. Los autores refieren que su interés en este tema se acrecentó con la observación de un paciente en que " Su lentitud parecía derivar de una dificultad en el inicio de los movimientos simples, en cambiar y en secuenciar entre diferentes patrones de movimiento, y en efectuar más de un movimiento simultáneamente. La conducta dirigida a un objetivo estaba continuamente interrumpida por la perseveración de movimientos indeseados y por una extrema distracción a los estímulos visuales al azar. Otra característica fue la ineficacia de su monitorización verbal para modificar y dirigir su conducta.". Así pues el paciente

mostró alteraciones en el rendimiento motor y del control que recuerdan a los observados en pacientes con alteraciones del lóbulo frontal y en la enfermedad de Parkinson, haciendo sospechar una alteración del sistema frontoestriatal. Estos autores realizaron un estudio de la lentitud obsesiva y de las alteraciones motrices en este trastorno en una serie de 59 pacientes con diagnóstico de TOC grave. Realizaron diversas pruebas neuropsicológicas y test de psicomotricidad. Concluyeron que la lentitud subjetiva destacada y el retraso en la ejecución de las tareas ordinarias de la vida fueron características comunes en este grupo. Las molestias parecieron proceder principalmente de dificultades en el inicio de una acción dirigida a un objetivo y de dificultades para suprimir las conductas perseverativas durante el curso de dicha acción. El examen estructurado adicional de estos pacientes reveló una serie de deterioros motores y cognitivos coherente con la hipótesis de que las funciones favorecidas por los mecanismos frontales y los ganglios basales podrían estar deterioradas. Esta hipótesis estaría de acuerdo con la tendencia actual a considerar una alteración frontoestriatal como mecanismo fisiopatogénico del TOC.

Galderisi y cols. encuentran en un estudio publicado en 1995 que los pacientes con TOC son más lentos en la realización de test neuropsicológicos sólo cuando realiza tareas que implican la puesta en marcha de los sistemas fronto-subcorticales, concluyendo que la lentitud obsesiva no es consecuencia de la meticulosidad y la preocupación por realizar la tarea correctamente, o consecuencia de pensamientos intrusivos, sino probablemente reflejo de una alteración en los sistemas frontosubcorticales.

Martin y cols. (1995) han publicado recientemente un estudio en el 18 pacientes diagnosticados de TOC realizan una tarea con el fin de evaluar la memoria de trabajo encontrando que los pacientes no diferían de los normales en el reconocimiento de palabras abstractas, objetos comunes, pero lo hacían de forma significativamente más lenta que los sujetos normales. Esta alteración en el tiempo de reacción se correlacionaba significativamente con la gravedad de la sintomatología obsesiva y con la puntuación en las escalas de depresión. No se halló, sin embargo, relación con el nivel de ansiedad.

Gross- Isseroff y cols. (1996) encuentran también que los pacientes con TOC realizan el WCST de forma significativamente más lenta cuando se compara con normales junto con los déficit en la ejecución del "alternation learning task", explicándolo como una disfunción en corteza orbitofrontal.

En nuestro estudio no aparece ninguna correlación entre las latencias de respuesta y la puntuación en la escala Yale-brown y tampoco con el nivel de ansiedad. Tras ser sometidos a tratamiento farmacológico se reduce algo el tiempo de respuesta, sin llegar a alcanzar los valores de los sujetos normales y no pudiendo descartar que la mejora sea consecuencia del aprendizaje.

Rendimiento en el WCST.

Los pacientes mostraron peor rendimiento que los sujetos normales en el WCST. Fueron capaces de completar un menor número de categorías de forma completa, cometieron más perseveraciones y más errores totales. La única variable que se correlacionó de forma significativa con la puntuación en la escala de Yale-Brown fue el número de errores totales. Esto puede reflejar simplemente las dificultades en la concentración y la atención de los pacientes provocadas por la gravedad del cuadro clínico. Tras el tratamiento mejoraron todas las variables consideradas en el WCST, aunque la única que mostró significación estadística fue el aumento en el número de categorías completadas correctamente.

Es de destacar que tras el tratamiento si aparece correlación entre todas las variables y la escala de Yalebrown. En el episodio agudo el rendimiento en el test está muy condicionado por la sintomatología. En los casos en que tras el episodio el nivel basal de psicopatología es bajo, presentarían menor disfunción en los procesos frontales responsables de la correcta ejecución del test que en cuadros de evolución más crónica que responden parcialmente a tratamiento manteniendo un nivel basal de psicopatología alto.

La prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin requiere cambios sistemáticos y repetidos de una categoría de respuesta con la puntuación del error perseverativo, siendo una prueba relativamente pura de la capacidad de establecer un cambio. La perseveración puede reflejar la dificultad del paciente para cambiar de una categoría preestablecida a una nueva. Diversos autores han encontrado un mayor porcentaje de repuestas perseverativas en el TOC (Harvey, 1987; Head y cols., 1989; Goodwin y cols., 1992). Unicamente en uno de los estudios, el de Harvey (1987), el porcentaje de perseveraciones mostró correlación significativa con la gravedad de la sintomatología. En este caso se utilizó "The Leyton Obssesional Inventory", que es una escala de compleja administración y que no distingue claramente entre rasgos y síntomas obsesivos. Los datos acerca de su validez y fiabilidad son inconsistentes (Goodman & Price, 1992). En nuestro trabajo encontramos una mayor número de respuestas perseverativas y un menor número de categorías completadas en los pacientes con TOC comparado con los sanos, aún después de mejorar la clínica con el tratamiento farmacológico. Estos hallazgos confirman la hipótesis planteada. Creemos que la disfunción en las vías frontales inhibitorias pueden ocasionar las respuestas perseverativas y dificultar el cambio de un patrón cognitivo a otro nuevo.

Como en el caso de la P300 de los resultados de este estudio no queda clara la importancia clínica de la evaluación de esta alteración cognitiva. La ausencia de correlación entre el nivel de psicopatología y estas medidas, y la no normalización en los parámetros estimados durante la ejecución del WCST, hacen que sea dudosa su utilidad como marcador de estado.

Análisis de potenciales evocados

Se pretendió primeramente evaluar los procesos cerebrales puestos en marcha durante la realización del WCST en la muestra de sujetos normales usando medidas de potenciales evocados de activación cerebral. Para ello dos procesos cognitivos que se cree que están asociados con la función del lóbulo frontal y dañados en el TOC fueron aislados y comparados. El primero de ellos es el cambio de la atención de un estímulo a otro nuevo más relevante ("Extradimensional shifts" en atención). El otro proceso está relacionado con la habilidad de mantener la atención sobre una dimensión relevante del estímulo a través de series de estímulos cambiantes, esto es, "intradimensional shifts" en atención (Roberts, Robbins & Everitt, 1988). En nuestro estudio se etiquetaron estos dos procesos como las condiciones WIS23 y WIS67 respectivamente. El estudio de estos procesos es de particular interés en la comparación entre sujetos normales y pacientes con TOC, ya que están directamente relacionados con la capacidad del paciente para establecer un cambio, la capacidad para mantener un criterio correcto y el fenómeno perseverativo.

Durante todas las etapas de realización del test se encontró en los pacientes con TOC un menor grado de activación cortical, principalmente en hemisferio derecho. Expondremos a continuación las diferencias halladas y su interpretación según las ventanas de tiempo consideradas en el análisis. Mientras que en los sujetos sanos se hallaron diferentes patrones de activación en las condiciones WIS23 y WIS67, estas diferencias no se encontraron en los pacientes, sugiriendo una disfunción en los sistemas generales de activación de la función cortical, compatible con los hallazgos en algunos estudios de neuroimagen (Martinot, 1990).

Diferencias WIS23-WIS67

Expondremos a continuación una posible interpretación funcional de las características de los potenciales generados durante los dos procesos cognitivos especificados previamente, que aparecen dañados en el TOC.

Las diferencias más tempranas entre las dos condiciones estudiadas (WIS23 y WIS67), en sujetos normales, se encontraron 120 ms después de la aparición de la carta a clasificar sólo a nivel de F7, donde WIS23 muestra una amplitud más negativa que WIS 67. Este campo negativo de potencial finaliza antes de los 800 ms después de la aparición de la carta. Aunque este campo negativo en el hemisferio izquierdo se superpone al comienzo de la onda P200 a nivel frontopolar, creemos que estas dos características del potencial reflejan procesos cerebrales muy diferentes. Sugerimos que las diferencias tempranas entre WIS23 y WIS67 reflejan la activación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC) durante la ejecución del WCST, con una activación mayor del DLPFC afectando a la condición WIS23. Sin embargo esta negatividad afecta a las dos condiciones WIS23 y WIS67 como revela la marcada asimetría hemisférica. También pudimos distinguir 3 otras características de los potenciales evocados durante la realización del WCST. Estas características fueron: a) la onda visual P100; b) una onda P200 muy prominente en áreas frontopolares; y c) una onda P3b grande centrada en regiones medias y parietales. A continuación ofrecemos una posible interpretación del significado funcional de las características de cada uno de estos potenciales, junto con algunas especulaciones acerca de sus orígenes cerebrales y de las diferencias entre sanos y enfermos.

El procesamiento sensorial temprano en el cortex visual: La ausencia de efectos significativos dependiendo de la tarea para los componentes P50 y P100 tanto en enfermos como en sanos, sugiere que las dos condiciones reciben el mismo nivel de procesamiento en la corteza visual estriada y extraestriada. Esto es también una garantía de que el procesamiento preestímulo no fueron responsables de la distinción entre WIS23 y WIS67. Desde que la mayoría de los WIS23 fueron precedidos por un feedback negativo, podría haber sido factible que los efectos en la condición WIS23 fueran atribuidos a la modulación de la alerta u otros procesos

motivacionales asociadas con el feedback, más que el cambio de atención de un criterio de clasificación a otro. Sin embargo esta posibilidad queda descartada dada la ausencia de diferencias entre estas dos condiciones del WCST en los componentes tempranos de los potenciales evocados.

En el análisis multivariante con los datos de los controles normales, hubo significación estadística al considerar el factor hemisferio con una mayor amplitud de la onda en el hemisferio derecho para las dos condiciones. En el grupo de pacientes las diferencias no llegaron a la significación estadística. Respecto a los sujetos normales, los pacientes presentaron menor activación en hemisferio derecho en las dos condiciones WIS23 y WIS67. En la comparación de la amplitud del potencial entre sanos y enfermos se observaron diferencias significativas en la condición WIS23 y WIS67 en electrodos frontopolares de forma bilateral, en electrodos frontal, frontotemporal, temporal y parietal del hemisferio derecho y en electrodos parietales. En el análisis de la onda P100 las diferencias entre sujetos y sanos fueron exactamente las mismas. Si, como hemos dicho previamente, estos componentes obedecen al procesamiento de la información en corteza estriada y extraestriada cabe pensar que exista una disfunción a este nivel en pacientes con TOC, en hemisferio derecho. Quizás esta disminución de la amplitud de los potenciales en hemisferio derecho sea el correlato fisiológico de las dificultades halladas en otros estudios en estos pacientes cuando se requiere la puesta en marcha de habilidades visuoespaciales. Martinot y cols. (1990) en un grupo de pacientes no internados encontraron alteraciones en la capacidad perceptual organizativa y la memoria visual de los pacientes. No encontraron correlación con la gravedad clínica. . Boone y cols. (1991) detectaron estudiando 20 pacientes con TOC no deprimidos y libres de medicación durante al menos 4 semanas, déficits en la realización de la figura compleja de Rey-Ostereith, en el test de retención visual que evalúa la memoria inmediata y en el test de organización visual de Hooper. Tampoco hallaron relación con la severidad clínica. Zielinski (1991) examinaron a 21 sujetos con TOC que presentaron peores resultados que los controles normales en las pruebas de recuerdo visuoespacial, reconocimiento y secuencial. Apuntaron estos resultados como compatibles con déficit no verbales quizá del hemisferio no dominante o del procesamiento subcortical de la información. Tampoco aquí encontraron correlación con la clínica. Hollander y cols. (1993) observaron que tanto en la enfermedad de Parkinson como en el TOC los pacientes presentaban

malos resultados en los ejercicios de construcción visual. Los primeros estudios con EEG en el TOC sugirieron también disfunción en áreas relacionadas con las habilidades visuoespaciales (Jenike & Brotman, 1984; Zohar y cols., 1988; McGuire y cols., 1994).

Búsqueda visual y campos oculares frontales : La prominente onda P200 observada en electrodos fronto-temporales y fronto-polares pudiera reflejar la activación de los campos oculares frontales durante el scanning visual de la pantalla del ordenador. Brooks - Eidelberg y Adler (1992) describieron una onda monofásica positiva muy similar a la onda P200 en su duración y su distribución topográfica. Notaron que esta onda positiva tenía su pico durante o justo después de los movimiento sacádicos voluntarios. Dos estructuras parecen obvias candidatas como generadores corticales de este potencial frontal sacádico, los campos oculares frontales (FEFs, o área 8, en y cerca del surco arqueado) y los campos oculares suplementarios (SEFs, localizados dorsomedialmente a la parte rostral del área motora suplementaria). Los autores proponen tentativamente el SEFs como los posibles causantes de acuerdo con el máximo observado en la línea media y la ausencia de efectos laterales. Sin embargo, nuestra P300 alcanza su máximo dorsalmente y rostralmente más que medialmente, lo cual hace a FEFs mas probables candidatos como originadores de la esta onda P200 frontal. Los campos oculares frontales caen justo anteriores a la unión de la cara y la mano del cortex premotor, en la parte posterior del giro frontal medial. Juegan un papel en el comienzo de los movimientos oculares voluntarios y la búsqueda visual. Se cree que toman parte en los procesos de selección, comparación, análisis, e integración de varios estímulos de la escena visual. Su lesión resulta en una alteración de la búsqueda visual con un déficit en el componente activo de la percepción (Stuss & Benson, 1986).

En la comparación entre las condiciones WIS23 y WIS67 se observa un campo negativo en el hemisferio izquierdo desde los 120 ms a los 800 ms más aparente durante WIS23 y que se superpone a esta onda P200. El campo negativo que se superpone a la P200, que como explicamos más adelante puede deberse a la activación del DLPFC izquierdo, podría explicar la asimetría hemisférica encontrada a nivel de la P200. Es posible que esta negatividad superpuesta reduzca la amplitud de la onda fronto-temporal P200, que de otra forma sería simétrica. Otra interpretación podría ser que la carta a clasificar aparece en la esquina derecha

de la pantalla. Sin embargo, esta interpretación parece menos posible ya que la onda P100 occipital y P200 frontopolar aparecen simétricas en los dos hemisferios. Sin embargo, ninguna de estas ondas diferencian entre WIS23 y WIS67 a nivel de electrodos frontopolares y occipitales, de lo cual se puede inferir que ambos, cortex visual estriado y la activación de campos frontales oculares fueron similares en las dos condiciones.

En los pacientes se observó una amplitud menor en casi todos los electrodos. No olvidemos que se están produciendo dos fenómenos simultáneamente, por un lado una negatividad en lóbulo frontal izquierdo durante los ensayos de búsqueda del nuevo criterio de clasificación y el scanning visual de la pantalla, representada por la P200, en la selección de la carta correcta. La menor activación en hemisferio izquierdo en los pacientes puede ser un reflejo de las dificultades en el cambio de criterio, observadas también en otras publicaciones, como hemos expuesto previamente y constatadas en nuestro estudio por la tendencia a la perseveración y el menor número de categorías completado correctamente. Hemos hipotetizado también una alteración en "the intradimensional shift" en el TOC, que se refleja en una dificultad para atender selectivamente al estímulo relevante (criterio correcto de clasificación) a través de los ensayos, y que se ha visto reflejado en el número total de errores totales y el menor número de categorías completado. No es de extrañar pues que el scanning visual de la pantalla sea diferente en los pacientes, dada la dificultad para categorizar los estímulos en las dos condiciones.

Memoria de trabajo y onda P3b parietal.

Otra onda prominente fue la onda P3b posterior, que se caracteriza por su simetría hemisférica. La onda P3b comienza cerca de los 300 ms tras la aparición de la carta a clasificar y finaliza más o menos al mismo tiempo que la negatividad DLFC del lado izquierdo hacia los 500 ms. Esta P3b permite sostener que la realización del WCST hace que se activen otras áreas cerebrales diferentes del área frontal. (Kimber & Farah, 1993; Knight & Grabowecky, 1995) y es consistente con la participación de la memoria de trabajo durante la realización del WCST (Kimberg, D.Y.; Farah,M.J., 1993). Las dos condiciones WIS23 y WIS67 ocasionan estas ondas P3b, aunque las amplitudes fueron mayores para los ensayos en que se repetía el criterio correcto.

Es bien conocido que las amplitudes de la P3b están asociadas con mejor rendimiento en el reconocimiento, lo que se ha tomado como un indicador del índice de compromiso de los procesos de la memoria de trabajo neocortical dirigidos al almacenamiento a largo plazo (Donchin & Coles, 1988; Knight & Grabowecky, 1995, Ruchkin y cols., 1992). La mayor amplitud de la P3b durante la condición WIS67 es consistente con este punto de vista y con el modelo de "context-updating" propuesto por Donchin y Coles (1988). Estos autores defendieron que el proceso de actualización ("updating") implica señalar un aspecto relevante del estímulo que lo distingue de otras dimensiones del estímulo. Se asume que este proceso de actualización de la representación en la memoria de una característica del estímulo facilita el recuerdo posterior del suceso. De esta forma cuanto más intenso es el proceso de "updating" que sigue a un evento individual, mayor es la probabilidad de recordar posteriormente el evento. Esto es precisamente lo que podría esperarse que sucediera durante la condición WIS67 en comparación con la condición WIS23. El criterio de clasificación en WIS67 se ha hecho más característico y está más consolidado en la memoria. De esta el componente P3b observado en nuestro estudio es coherente con la idea de que la amplitud de la P3b es proporcional al grado de "updating" de la representación en la memoria de la característica relevante del estímulo dentro de cada serie.

Se observa que el componente frontopolar P200 vuelve a la línea de base al mismo tiempo que la onda parietal P3b alcanza su máximo. Las operaciones cognitivas responsables de cada

uno de estos componentes tienen una secuencia temporal. El proceso de "updating" del estímulo podría tener lugar después que el "scanning" visual de los estímulos en la pantalla ha finalizado.

El origen de esta onda P3b solo puede atribuirse a una región del cerebro de forma especulativa. En un extensa revisión Rugg (1995) ha evaluado la contribución relativa a los componentes P3a y P3b, de los generadores cerebrales en la corteza prefrontal, unión temporoparietal y lóbulo temporal medial incluyendo la formación hipocampal. Atendiendo a estas evidencias, la unión temporoparietal incluyendo giro temporal posterosuperior y la parte adyacente de la corteza parietal inferior de ambos hemisferios, parecen contribuir en mayor medida a la generación del componente P3b. Sin embargo, incluso en "tareas oddball" simples, la actividad "P3-like" resultante parece reflejar la interacción de múltiples generadores incluyendo las conexiones neuronales prefrontal-posterior, prefrontal-hipocampo, o posterior-hipocampo (Mecklinger y cols., 1995). En nuestro complejo protocolo, se observan signos de actividad P3a y P3b. La onda P3a es claramente visible entre 300 a 350 ms en Fz, F3 y F4. Este componente no varió en las dos condiciones. Este componente P3a podría estar indicando la orientación de la atención hacia cada nuevo criterio de clasificación en las series (Knight y cols., 1995), y podría así mismo ser evocado de la misma forma en los primeros y últimos ensayos de cada serie.

El componente P3b, máximo en región medioparietal difiere entre las dos condiciones WIS23 y WIS67. Esto indica que el significado funcional de este componente es distinto al de P3a. Al menos dos procesos cognitivos diferentes podrían relacionarse con esta onda P3b. Uno ya mencionado es la codificación o consolidación de la regla de clasificación de la serie en la memoria. El otro es la comparación de cada nueva carta estímulo con la información almacenada.. En los dos casos podría considerarse que la realización del WCST requiere en gran medida la interacción entre los contenidos presentes en la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo (Fuster, 1995; Nielsen- Bohlman y cols., 1994). El hipocampo juega un papel muy crítico en la formación de redes corticales de memoria, así como en la activación de estas redes después de haber sido formadas. Por ejemplo, en el proceso de retener en la memoria activa un estímulo visual y compararlo con la información previamente almacenado (Fuster, 1995). Esta función hipotética del hipocampo se relaciona con la interacción expuesta

de la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo (Fuster, 1995; Polich y Squire, 1993) y es también coherente con los trabajos en que se observa que las lesiones en el hipocampo comprometen la correcta realización del WCST (Corcoran & Upton, 1993; Upton & Corcoran, 1995).

En los pacientes con TOC se observa una amplitud significativamente menor del componente P3a en electrodos frontales y frontotemporales, temporales y parietales derechos en las dos condiciones. En la condición WIS67 alcanzan la significación estadística las diferencias en hemisferio izquierdo. Las diferencias halladas en WIS67 obedecen probablemente a que, como hemos observado en ventanas previas, la negatividad observada en WIS23 no se corrige en sujetos con TOC durante la condición WIS67. Como hemos expuesto previamente esta diferencia entre sujetos sanos y enfermos en hemisferio izquierdo durante WIS67 es consecuencia de la ineficacia en las vías frontales inhibitoorias en el WCST. Las diferencias observadas en el hemisferio derecho en esta ventana de tiempo, se observan en prácticamente todas las ventanas previas indicando una hipoactivación en hemisferio derecho durante la realización de la tarea en sujetos con TOC. Por tanto la menor amplitud del componente P3a en electrodo frontal derecho es consecuencia de una disfunción en hemisferio derecho en pacientes con TOC y puede no estar directamente relacionado con diferencias en los procesos cognitivos representados por P3a. Las diferencias en este componente y los procesos atencionales que representa entre sanos y enfermos no quedan claras dada la superposición de otros procesos.

En los pacientes esta onda P3b alcanzó menor amplitud que en los sujetos sanos apareciendo diferencias significativas en electrodos parietales y occipitales en las dos condiciones. Las dificultades que tienen los pacientes con TOC para señalar las características relevantes ignorando las irrelevantes de los estímulos y para la categorización de los mismos ocasiona que se no consigan una representación precisa de la categoría correcta en los sistemas de memoria. El correlato neurofisiológico podría ser la disminución observada en la amplitud del componente P3b. La P3b se relaciona como hemos expuesto con la memoria de trabajo. Para el buen funcionamiento de este sistema de memoria se precisa la integridad en las capacidades visuoespaciales y en las funciones atencionales del lóbulo frontal, según expusimos en el apartado de memoria en la introducción. Hay evidencias consistentes a lo largo de la literatura

de un déficit en habilidades visuoespaciales en el TOC. El hallazgo referido de hipoactivación en hemisferio derecho a lo largo del WCST sería consistente con estas dificultades. Así mismo, el funcionamiento deficitario de las vías frontales inhibitorias que creemos presente en el TOC imposibilita al sujeto señalar y almacenar preferentemente las características relevantes del estímulo presentado, dificultando el posterior reconocimiento del mismo. Estas dos alteraciones ocasionan que el proceso de "updating" no se haga con agilidad y eficacia. El correlato neurofisiológico de esta dificultad podría ser la menor amplitud del componente P3b en electrodos posteriores. La alteración en este proceso de "updating" podría condicionar el sentimiento permanente de duda e inseguridad en que vive el sujeto, directamente relacionado con algunos de los síntomas observados en este trastorno (comprobaciones reiteradas, pensamientos obsesivos de duda, incapacidad para tomar decisiones..)

Cambio en el criterio de clasificación y DLPFC izquierdo.

Un hallazgo importante de nuestro estudio fue la asociación del WCST con una característica negatividad centrada en las regiones frontotemporales del hemisferio izquierdo, siendo esta negatividad significativamente mayor afectando a la condición WIS23. Sugerimos que esta onda negativa, de larga duración podría reflejar la activación del DLPFC izquierdo. Esta interpretación está de acuerdo con la mayoría de los estudios de neuroimagen que encuentran aumentos en el flujo sanguíneo cerebral (rCBF) en el DLPFC del hemisferio izquierdo durante la realización del WCST (Rezai y cols., 1993; Kawasaki y cols., 1993; Nagahama y cols., 1995). Weinberger y cols. (1986) encontraron activación bilateral. Marenco y cols. (1993) hallaron la activación en DLPRC anterior derecho, aunque describieron también una activación marginal de rCBF en área DLPFC posterior izquierda, y no excluyeron la posibilidad de un aumento del rCBF en esta región. Además informaron de correlaciones entre los valores de rCBF prefrontal izquierdo y el rendimiento en el WCST (Marenco y cols., 1993).

Puede parecer difícil establecer una analogía entre nuestros datos de potenciales evocados y los resultados de rCBF dada la poca resolución espacial de los potenciales evocados. Sin embargo, los resultados de rCBF sufren también limitaciones técnicas con dificultades en la interpretación de los resultados. El control sobre los estímulos y las respuestas está muy

condicionado por la necesidad de promediar los cambios en el rCBF en un período de alrededor de un minuto. Esto hace que no sea posible la diferenciación entre ensayos correctos e incorrectos, aparte de controlar los procesos cognitivos y motores en una escala de milisegundos. No es sorprendente que las medidas de flujo sanguíneo cerebral durante la realización del WCST den aparentemente una activación inespecífica, con implicación de diferentes áreas: el cortex primario sensoriomotor izquierdo, área motora suplementaria y área premotora, corteza parietal izquierda, opérculo derecho, cuneus bilateral y cerebelo (Nagahama y cols., 1995)

A pesar de estas dificultades, es tentativo hacer algunas comparaciones. Parece admisible que el aumento del flujo sanguíneo cerebral hallado por Marenco y cols. se corresponde con la onda P200 hallada por nosotros que es más prominente de forma bilateral y anterior. Uno tras otro, su aumento del flujo sanguíneo en el DLPRC posterior izquierdo puede corresponder con nuestra prolongada negatividad a nivel de F7 y T7 en el hemisferio izquierdo. Las investigaciones tempranas en el WCST no encontraron diferencias significativas entre el lóbulo frontal izquierdo y derecho de los pacientes (Milner, 1963). Otros han publicado que los déficits en la clasificación de las cartas son más frecuentes y más duraderos después de daño frontal izquierdo que derecho (Drewe, 1974; Stuss & Benson, 1986). Una importante participación del DLPRC izquierdo es soportada por los artículos en que la realización del WCST no se deteriora tras extracción quirúrgica de las estructuras frontales derechas, incluyendo área prefrontal dorsolateral y área orbital (Upton & Corcoran, 1995). Desde un punto de vista teórico, la implicación de redes semánticas en razonamiento abstracto y clasificación visual es más consistente con un papel del hemisferio izquierdo en los efectos del WCST (Posner & Petersen, 1990).

Hasta la fecha pocos estudios con potenciales evocados han evaluado la validez del WCST como un test frontal y los resultados no han sido bien definidos. De esta forma Mattes y cols. (1991) no encontraron un daño específico en los potenciales cerebrales lentos en los pacientes esquizofrénicos durante la realización del WCST. Además fallaron en encontrar diferencias significativas entre las condiciones WIS23 y WIS67 en las ventanas estudiadas. Las significaciones halladas por ellos por tarea y por grupo estuvieron circunscritas al período de feedback lo que hace difícil interpretar los resultados dada la posible influencia de la

expectación y otros factores motivacionales. Los autores atribuyen la inconsistencia de sus resultados a dos posibles razones: a que las partes apropiadas de los ensayos no fueron medidos y a que solo se registró en los electrodos de la línea media. Además, en su protocolo las 4 cartas con las que clasificar se presentaron 1500 ms después de la carta a clasificar, mientras que en la versión standard del WCST las cartas están permanentemente a la vista. Los resultados hallados en nuestro trabajo tanto por hemisferio como por tarea sugieren que las autocríticas de Mattes y cols. no deberían ser pasadas por alto de cara a futuras investigaciones con potenciales evocados en el WCST. Una muestra más adecuada de la actividad eléctrica cerebral de los dos hemisferios ha sido aportada por Lacroix, Vo, Lamer y Chaput (1995). Publicaron una mayor actividad a nivel de F7 en área izquierda prefrontal en relación a otras regiones parietales, frontales y temporales durante la ejecución del WCST en 10 hombres sanos. Estos resultados apoyan nuestra sugerencia de una implicación del DLPFC izquierdo en la ejecución del WCST.

Pero el papel funcional del DLPFC en relación a los procesos cognitivos utilizados durante la realización del WCST todavía es una cuestión difícil de aclarar. De hecho, el mayor obstáculo en la localización cerebral de las funciones cognitivas superiores es la definición de estas operaciones cognitivas (Stuss & Benson, 1986).

Roberts y cols., hipotetizaron que el cambio en la atención era mediado por la interacción de la actividad dopaminérgica prefrontal y estriatal, con un mejor rendimiento al disminuir la actividad dopaminérgica frontal y daño en el cambio al aumentar la actividad dopaminérgica prefrontal y disminuir la función dopaminérgica estriatal. Esta hipótesis tiene el mérito de ser consistente con el presumible papel inhibitorio de la vías dopaminérgicas en el cortex prefrontal. Si esto es así, las alteraciones en la habilidad para cambiar la atención y las respuestas perseverativas pueden estar ambas ligadas a problemas en el control inhibitorio. Esto puede explicar las dificultades de los pacientes con alteración prefrontal en la realización del WCST dada su falta de capacidad para inhibir las respuestas previas incorrectas (Knight & Grabowecky, 1995), y explicar porqué pacientes con la enfermedad de Parkinson y otros pacientes frontales tienen dañada principalmente su capacidad para desarrollar "Extradimensional shifts" en atención (cambios de la atención de un estímulo a uno nuevo más relevante (Owen y cols, 1991). Bajo este marco teórico, la onda negativa que afecta sobre

todo a la condición WIS23, podría ser tomada como una señal de la acción de las vías dopaminérgicas inhibitorias en el DLPFC izquierdo. Esta onda negativa se observa en sujeto normales y en individuos con TOC en electrodos frontales y frontotemporales izquierdos durante la condición WIS23. Esta negatividad disminuye durante la condición WIS67 en sujetos normales y no se modifica en el TOC. Este hecho podría reflejar una hiperactivación frontal izquierda durante la condición WIS67 compensatoria de la ineficacia de los mecanismos inhibitorios.

La actividad eléctrica frontopolar fue diferente entre sanos y enfermos de forma bilateral en las dos condiciones. Esta diferencia en la activación frontopolar se observa en todas las ventanas de tiempo desde 50 ms hasta 350 ms. Es en este momento de la tarea en el que especialmente se requiere el funcionamiento frontal para la evaluación de los estímulos y la decisión de responder al mismo.

En la condición WIS23 se observan diferencias en el TOC respecto a los normales en electrodos frontales y frontotemporales derechos. A lo largo de todo el registro se observa una hipoactivación en hemisferio derecho en pacientes con TOC, no siendo un efecto solamente frontal.

No hemos encontrado ningún estudio con SPECT ó PET en pacientes obsesivos durante la realización del WCST. Sin embargo algunas de las anomalías halladas son coherentes con las alteraciones encontradas en estos pacientes en los estudios de neuroimagen. Por ejemplo, Martinot (1990) halla hipometabolismo cerebral en pacientes con TOC comparado con normales. El menor consumo de glucosa se asociaba con más errores en la realización del Stroop test. Sugieren en su trabajo que en el TOC hay una modificación de los sistemas generales de activación de la función cortical y una relación entre la disminución del metabolismo de la glucosa de la corteza prefrontal lateral y un déficit selectivo de la atención.

2c. Análisis WCST. Modificaciones en pacientes tras el tratamiento

En la condición WIS67 se observaron diferencias significativas en el intervalo P50 con un aumento estadísticamente significativo de la amplitud de la onda en electrodo frontal izquierdo (Dif. Medias: 1,5; P< 0,05); en el intervalo P100 las diferencias fueron significativas en electrodos frontales derecho e izquierdo (Dif. Medias: 1,9; P< 0,05; dif.medias 1,7; p< 0,05 respectivamente); en electrodo frontotemporal derecho (Dif. Medias: 3; P< 0,05); electrodo temporal de hemisferio derecho (Dif.medias: 2,1; P< 0,05). En electrodos frontopolares izquierdo y derecho se observó un aumento de la amplitud de 2 mV, que si embargo no llegó a la significación estadística (P< 0,08). En el intervalo N150 se detectó un aumento de la amplitud de la onda estadísticamente significativa en electrodos frontal (Dif medias: -2,1; P< 0,05), y frontotemporal (Dif. Medias: -2; P< 0,05) del hemisferio izquierdo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en WIS67 en los intervalos P200 y P3a, P3b, SW1 y SW2.

El aumento de la amplitud de los potenciales en los intervalos señalados en los pacientes sometidos a tratamiento con clorimipramina podría reflejar una mejora en los sistemas de inhibición frontoestriatales que podrían estar relacionadas con la acción de la serotonina y la interaccción serotonina-dopamina en el cortex prefrontal.. Es conocida la interacción cortical entre serotonina y dopamina, probablemente de gran importancia para las funciones cognitivas. Lucey y cols. (1992a) muestran que la una hipotética hiperfunción 5-HT2 podría llevar a una función dopaminérgica también excesiva. Las relaciones entre serotonina y dopamina son sin embargo desconocidas y complejas. Por ejemplo, Austin y cols. (1992) encontraron en un estudio con radiorreceptores en muestras de plasma, que la clorimipramina (de conocida acción serotoninérgica) provoca una inhibición de la actividad dopaminérgica.

Aunque nuestro estudio apunta hacia una relación entre la actividad inhibitoria prefrontal y el tono serotoninérgico central, no permite sin embargo extraer conclusiones fiables. El tamaño de la muestra examinada tras el tratamiento es insuficiente y en la mejora de los potenciales y de la ejecución del test después del tratamiento no podemos descartar el efecto del aprendizaje.

Es de destacar que aunque los pacientes mejoran sus puntuaciones en el WCST tras el tratamiento, esta mejora no alcanza la significación estadística salvo en el número de categorías completadas.

Al igual que al hablar de la P300, no es clara la utilidad como marcadores de estado de las alteraciones conductuales y electrofisiológicas halladas durante la ejecución del WCST.

2d. TAREAS CONTROL

El objetivo de comparar estas tareas con el WCST fue el no confundir la activación eléctrica generada por los procesos perceptivos primarios y por el acto motor necesario para contestar al test, con la activación específica generada por los procesos cognitivos que queremos estudiar. En los sanos las diferencias fueron claras entre estas tareas y el WCST. En los enfermos las diferencias no fueron tan claras entre WCOL y el WCST.

En WCOL, durante el intervalo P50 se observaron amplitudes de onda significativamente diferentes entre sanos y enfermos en electrodos frontopolares, y frontotemporales en los dos hemisferios. Las diferencias encontradas en electrodos frontales derecho e izquierdo estuvieron cercanas a la significación estadística ($P< 0,07$): Estos resultados se repiten en el intervalo P100, sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre sanos y enfermos en WPASS, WPRESS en ninguno de los electrodos. En la tarea WCOL se hallaron diferencias significativas en electrodos frontopolares y frontotemporales en los dos hemisferios. En sujetos sanos se produce una activación frontal en estos estadíos precoces con la intención de seleccionar y categorizar el estímulo correcto, función que como ya hemos visto podría estar alterada en los enfermos.

Durante N150 las diferencias en WCOL entre sanos y enfermos difieren algo de los observados en las ventanas de tiempo previas. Se halló significación estadísticas en las diferencias de amplitud entre sanos y enfermos en los electrodos frontopolares bilaterales, frontal, frontotemporal del hemisferio izquierdo y electrodo occipital izquierdo. Como ya hemos descrito en los individuos sanos cuando el criterio se ha automatizado aparece una disminución de la negatividad, observada en hemisferio izquierdo durante la condición WIS23 ,a partir de esta ventana en los ensayos WIS67 de la tarea del Wisconsin. En esta tarea en ningún momento es necesario un cambio de criterio, sino que se responde en todos los ensayos al criterio color. Para realizarla correctamente es necesario que se inhiba de forma eficaz los criterios de clasificación incorrectos. La dificultad para esta inhibición en pacientes con TOC podría ocasionar una hiperactivación compensatoria de las vías frontales inhibitorias, reflejada por una negatividad durante WCOL en los enfermos respecto a los sujetos normales.

Las diferencias en el componente P200 a nivel frontopolar, frontal temporal y frontotemporal pueden responder a las mismas dificultades explicadas previamente en la realización del WCST.

VI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con TOC presentan dificultades en la modificación de patrones cognitivos. Esta dificultad se refleja en el mayor número de respuestas perseverativas, menor número de categorías completadas y mayor número de errores totales en la realización del WCST, respecto a sujetos normales.
2. Las dificultades de los pacientes para cambiar el patrón cognitivo puede ser un reflejo de una disfunción en las vías frontales inhibitorias que a su vez se refleja por diferencias en los potenciales evocados generados en pacientes con TOC y sujetos sanos a nivel de electrodos frontopolares, frontales y frontotemporales izquierdos en WIS67.
3. La ineficacia de los procesos inhibitorios se refleja electrofisiológicamente por una hiperactivación del DLFC en la condición WIS67.
4. A lo largo de toda la tarea del WCST se observa una disminución en la actividad cortical en hemisferio derecho en sujetos con TOC, coherente con los datos publicados acerca de la disfunción de este hemisferio en este trastorno.
5. La alteración observada en los pacientes en la P300 refleja una alteración en el procesamiento cognitivo en los pacientes.
6. Las diferencias en la amplitud en pacientes con TOC respecto a sujetos normales, podría estar ocasionada por la inseguridad con que los pacientes responden al estímulo infrecuente. La prolongación de la latencia refleja un aumento del tiempo necesario para evaluar el estímulo. Estas dos alteraciones serían secundarias a la ineficacia de los mecanismos frontales inhibitorios.
7. Para considerar estos hallazgos como marcadores de estado se precisaría realizar un nuevo estudio ampliando la muestra y evaluando el efecto del aprendizaje en las modificaciones hacia la normalidad.
8. Finalmente reseñar el hallazgo de un aumento en las latencias de respuesta durante la realización del WCST, que apoyaría la teoría de otros autores acerca de la lentitud obsesiva primaria y que explican desde la hipótesis de una alteración frontoestriatal (Hymas y cols., 1991).

VII. ABREVIATURAS.

AEP: Averaged evoked potential.

CMI:clorimipramina.

DLPFC: Corteza prefrontal dorsolateral.

EEG: Electroencefalograma.

HAS: Hamilton anxiety scale.

HDRS: Hamilton depression rating scale.

5-HT:5-Hidroxitriptamina o serotonina.

HMPAO:hexametil propileneamina oxima.

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

LOI: Leyton Obsessional Inventory

MNR: Resonancia magnética nuclear.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

SCID: Entrevista clínica estructurada para la DSM III-R, versión paciente

SPECT: Tomografía por emisión de fotón único.

SNC: Sistema nervioso central.

T1: Tiempo de relajación.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TOC: Trastorno obsesivo-compulsivo.

Y-BOCS: Escala de obsesiones y compulsiones de Yale-Brown.

WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

VIII. GLOSARIO

- Acinesia: Ausencia o pobreza de movimientos.
- Corteza asociativa: La parte de la corteza que no es corteza sensorial o motora especializada.
- Context Updating: Actualización del contexto. Se refiere al proceso de retener en la memoria activa la información percibida y compararla con la previamente almacenada.
- Extradimensional shifts: Cambio de atención de un estímulo a otro nuevo más relevante.
- Hipercinesia: Aumento de los movimientos en una parte o en el cuerpo entero.
- Insight: conciencia de enfermedad. Capacidad de introspección.
- Intradimensional shifts: habilidad para mantener la atención sobre una dimensión relevante de un estímulo a través de series de estímulos cambiantes.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA.

Abbruzzese, M.; Bellodi, L.; Ferri, S.; Scarone, S. Frontal lobe disfunction in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: A neuropsychological study. Brain and Cognition 27, 202-212, 1995b.

Abbruzzese, M.; Ferri, S.; Scarone, S. Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. Psychiatry Research 58(1):37-43, 1995a.

Ahnant, J.; Villanueva Meyer, J.; Darcourt, J.; Mena, I.E. Effet du traitement sur le débit sanguin cerebral dans les troubles obsessifs-compulsifs: une étude spect au xenon-133. Méd. Psychol., 23:1393-1398, 1991.

Alanen, Y.O.; Rekola, J.K. Stewen, A. y cols. The family in the pathogenesis of schizophrenic and neurotic disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica 42 (suppl. 189), 1966.

Alexander, G.; DeLong, M.; Strick,p. Paralell organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annual Reviews of Neuroscience 9: 357-381, 1986.

Alexander, G.E.; Crutcher, M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing 13 (7):266-271, 1990.

Alexander, J.E.; Polich, J.; Bloom, F.E. y cols. P300 from an auditory oddball task: interlaboratory consistency. International Journal of Psychophysiology, (en prensa).

Altemus, M.; Pigott, T.; Kalogeras, K. Y cols. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion on obsessive compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 49: 9-20, 1992.

American Electroencephalographic Society. Guidelines for standard electrode position nomenclature. Journal of Clinical Neurophisiology 8:200-202, 1991.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edn (DSM-III). Washington, D.C: American Psychiatric Association, 1980.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edn revised (DSM-III-R). Washington, D.C: American Psychiatric Association, 1987.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn (DSM-IV). Washington, D.C: American Psychiatric Association, 1994.

Amin, A.H.; Crawford, T.B.G.; Gaddum, J.H. J Physiol 126: 596, 1954.

Anderson; S.W.; Damasio, H.; Jones, R.D.; Tranel, D. Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 13, 909-922, 1991.

Aranowitz, B.R. Hollander, E.; DeCaria, C.; Cohen, L. y cols. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology. (en prensa).

Arts, W.; Hoogduin, K.; Schap, C.; de Haan, E. Do patients suffering from obsessions alone differ from other obsessive-compulsives? Behaviour Research and Therapy 31, 119-123, 1993.

Austin, L.; Lyliard, B.; Ballenqer, J.C. y cols. Dopamine blocking activity of clorimipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry 30:225-232, 1991.

Aylward, E.H.; Harris, G.J.; Hoehn-Saric, R. y cols. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. Archives of General Psychiatry 53(7):577-584, 1996.

Azmitia, E.C.; Segal, M.An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. J.Compr. Neurol 179: 641-667, 1978.

Baddeley, A. Cognitive psychology and human memory. Trends in Neurosciences 11: 176-181, 1988.

Baddeley, A.; Hitch, G.J. Recent advances in learning and motivation. En: Bower GG (Ed.). pp. 47-90. Nueva York. Academic Press, 1974.

Baddeley, A. Working memory. Oxford University Press, 1986.

Baddeley, A. Working memory. Science vol. 255: 556-559, 1992.

Ball, B. Des obsessions en pathologie mental. Annales de Psychiatrie et d'Hyprologie 2:1-15,1892.

Barceló, F.; Molina, V.; Gale, A. El estudio de las funciones cognitivas superiores mediante cartografía eléctrica cerebral computadorizada: criterios de rigor técnico y metodológico. Estudios de Psicología 56:27-44, 1996.

Barceló, F.; Sanz, M.; Molina, V.; Rubia, F.J. The Wisconsin Card Sorting Test and the assesment of frontal function: A validation study with event-related potentials. Neuropsychologia Vol. 35, 4:399-408, 1997.

Barr, L.C.; Goodman, W.K.; Price, L.H. y cols. The serotonin hypothesis of obsessive-compulsive disorder: Implications of pharmacologic challenge studies. Journal of Clinical Psychiatry 53 (suppl):17-28, 1992.

Barraquer i Bordas, LL. Sobre las diferentes capacidades involucradas en la memoria y sobre las disociaciones condicionadas por los síndromes amnésicos. En: Trastornos de la Memoria. D.Barcia Salorio (Ed.) Pag. 47-63. Editorial MCR, S.A., Barcelona, 1992.

Barrett, S.E.; Rugg, M.D. Event-related potentials and the semantic matching of faces. Neuropsychologia 27:913-922, 1989.

Barrett, S.E.; Rugg, M.D. Event-related potentials and the phonological matching of picture names. Brain and Language 38: 424-437, 1990.

Barret, S.E.; Rugg, M.D.; Perrett, D.I. Event-related potentials and the matching of familiar and unfamiliar faces. Neuropsychologia 26:105-117, 1988.

Barry, S.; Oken, M.D. Endogenous event-related potentials. En Evoked Potentials in Clinical Medicine,2d.ed. (K.H. Chiappa),pp565-591. Raven Press, 1989.

Baruk, H. Traité de Psychiatrie. Masson. París, 1959.

Bastani, L.; Nash, F.; Meltzer, H. Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 47: 833-839, 1990.

Baxter, L.R. Brain imaging as a tool in stablishing a theory of brain pathology in Obsessive-Compulsive disorder. Journal of Clinical Psychiatry 51 (suppl): 22-26, 1990a.

Baxter, L.R., Jr. Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. Psychiatr. Clin. North Am. 15:871-884, 1992.

Baxter, L.R.; Phelps, M.E.; Mazziotta, J.C. y cols. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: A comparision with rates in unipolar depression and in normal controls. Archives of General Psychiatry 44:211-228, 1987.

Baxter, L.R.; Schwartz, J.M.; Bergman, K.S. y cols. Caudate glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 145: 1560-1563, 1988.

Baxter, L.R.; Schwartz, J.M.; Guze, B.H. y cols. PET imaging in Obsessive-Compulsive Disorder with and without depression. Journal of Clinical Psychiatry 51, 4 (Supl):61-69, 1990b.

Baxter, L.R.; Schwartz, J.M.; Bergman, K.S.; Szuba, M.P.y cols. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsesive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry, 49:681-689, 1992.

Baxter, L.R.; Schwartz, J.M.; Phelps, M.E. y cols. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. Arch. Gen. Psychiatry 46:243-250, 1989.

Beaumont, J.G. The EEG and task performance: A tutorial review. En A.W.K. Gailard y W. Ritter (Eds.). Tutorials in event-related potntials research. Amsterdam: North-Holland, 1983.

Beck, A.T.; Ward, C.H.; Mendelson, M. y cols. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry 4:561-571, 1961.

Beech, H.R.; Ciesielslki, K.T.; Gordon, P.K. Further observations of evoked potentials in obsessional patients. Br J Psychiatry 142: 605-609, 1983.

Beech, H.R.; Perigault, J. Toward a theory of obsessional disorder. En Beech, H. (dir.): Obsessional States. Methven, Londres, 1974.

Behar, D.M.; Fedio, F. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. Arch Neurol 34: 454-467, 1977.

Behar, D.; Rapoport, J.L.; Berg, C.J.; Denckla, M.B. y cols. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 141:363-269, 1984.

Benkelfat, C.; Mefford, I.; Masters, C. y cols. Plasma catecholamines and their metabolites in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Research 37:321-331, 1991.

Benkelfat, C.; Murphy, D.L.; Zohar, J.; y cols. Clomipramine in obsessive compulsive disorder: further evidence for a serotoninergic mechanism of action. Archives of General Psychiatry 46: 23-28, 1989

Benkelfat, C.H.; Nordahl, T.E.; Semple, W.E. y cols. Local cerebral glucose metabolic rates in Obsessive-Compulsive Disorder, patients treated with clorimipramine. Arch Gen Psychiatry 47: 840-848, 1990.

Benton, A.L. The Revised Visual Retention Test (4th edn). Nueva York: The Psychological Corporation, 1974.

Berman, K.F.; Illowsky, B.P.; Weinberger, D.R. Physiological disfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: IV. Further evidence for regional and behavioral specifity. Archives of General Psychiatry, 45: 616-622, 1988.

Berrios, G.E.; Ey, H: Jackson et les idées obsédantes. Evol Psychiatr 12:687-699, 1977.

Berrios, G.E. Historia de los trastornos obsesivos. En: Estados obsesivos. J. Vallejo Ruiloba (Ed).Salvat. Barcelona, 1986.

Berrios, G. Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in Frnce during the 19th century. Comprehensive Psychiatry 30, 283-295, 1989.

Berrios, G.E. Historia de los trastornos obsesivos. En: Estados obsesivos 2ª ed. J. Vallejo Ruiloba (Ed) Masson. Barcelona, 1995.

Berrios, G.E. Trastorno obsesivo compulsivo y enfermedad neurológica: estado actual de la cuestión. En: Estados obsesivos 2ªde. J.Vallejo Ruiloba (de) Masson. Barcelona, 1995.

Berthier, M.L.; Kulisevsky, J.; Gironell, A.; Heras, J.A. Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: clinical phenomenology, cognitive function and anatomic correlates. Neurology 47(2): 353-361, 1996.

Bihari, K.; Pigott, T.A.; Hill, J.L.; Murphy, D.L. Blepharospasm and obsessive-compulsive disorder. J. Nerv. Ment. Dis., 180, 130-132, 1992.

Billod, E. Maladies de la volonté. Ann Médico-psychol 10.15-35, 170-202, 317-347, 1847.

Birbaumer, N.; Elbert, T.; Cavanan, A.G.M.; Rockstroh, B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. Psychological Reviews, 70:1-41, 1990.

Blier, P.; Montigny, C. de y Chaput, Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: Implications for the therapeutic response in major depression. Journal of Clinical Psychopharmacology 7: 24S-35S, 1987.

Boller, F.; Passafiume, D.; Keefe, N.C. y cols. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: role of perceptual and motor factors. Archives of Neurology 41: 485-490, 1984.

Boone, K.; Ananth, J.; Philpott, L. y cols. Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive compulsive disorder. Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioural Neurology 4:96-109, 1991.

Boring, E.G. Historia de la psicología experimental. Mexico: Trillas, 1978.

Bowen, F.P.; Hoehn, M.M.; Yahr, M.D. parkinsonism: alterations in spatial orientation as determined by a route-walking test. Neuropsychologia 10:335-361, 1972.

Breiter, H.C.; Davis, T.L.; Jiang, A. y cols. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 53(7): 595-606, 1996.

Brooks, G.P. The faculty Psychology of Thomas Reid. J Hist Behav Sci 12:65-77, 1976.

Brooks-Eidelgerg, B.A.; Adler, G. A frontal cortical potential associated with saccades in humans. Experimental Brain Research 89, 441, 446, 1992.

Brickner, R.M.; Rosner, A.; Munro, R. Physiologycal aspects of the obsessive state. Psychosom Med 11:369-383, 1940.

Brown, F.W. Heredity in the psychoneuroses. Proceedings of the Royal Society of Medicine 35: 785-790, 1942.

Bruyn, G. Neuropathological changes in Huntington's chorea. In advances in Neurology Vol.1,a. barbeau. T.N. Chase and G.W. Paulson (eds), pp399-403. Raven Press, New York,1973.

Bumke, O. Textbook of mental diseases. Berlin, Springer, 1964.

Butter, C.M.; Snyder, D.R.; Mc Donald, J.A. Effects of orbital lesions on aversive and aggresive behavior in rhesus monkeys. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 72: 132-144, 1970.

Butters, N.; Soeldner, C.; Fedio, P. Comparison of parietal and frontal lobe spatial deficits in man: extrapersonal vs personal (egocentric) space. Perceptual and Motor Skills 34:27-34, 1972.

Caligiuri, M.P.; Abbs, J.H.. Response properties of the perioral reflex in Parkinson's disease. Experimental Neurology 98:563-572, 1987.

Carrol, B.J.; Feinberg, M.; Greden, J.F. y cols. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation and clinical utility, Archives of General Psychiatry, 38, 15-22, 1981.

Capstick, N.; Seldrup, U. Obsessional states; a study in the relationship between abnormalities ocurring at birth and subsequent development of obsessional simptoms. Acta Psychiatrica Scand 56: 427-439, 1977.

Carey, G. A clinical genetic twin study of obsessive and phobic states. Ph.D. thesis, University of Minnesota, 1978.

Carey, G.; Gottesman, I.I. Twin and famil studies of anxiety phobic and obsessive disorders. En: D.F. Klein & J. Rabkin (eds), Anxiety: New Research and Changing Concepts. New York: Raven Press, 1981.

Catafau, A.M.; Parellada, E.; Lomeña, F.J. y cols. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: Resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. Journal of Nuclear Medicine 35, 935-941, 1994.

Cattaneo, A. M.; Biserni, P.; Cazzullo, C.L. y cols. Neurofunctional assessment of obsessive-compulsive disorder: A neurophysiological study. Res. Comm. Psychol. Psychiatry Behav., 13:113-122, 1988.

Charcot, J.M. De L'onomatoomanie. Arch Neurol 10.157-168, 1885

Charney, D.; Goodman, W.; Price, L. y cols. Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 45: 177-185, 1988.

Chiu, H.C.; Mortimer, J.A. Slager, U. y cols. Pathologic correlates of dementia in Parkinson's disease. Archives of Neurology 43:991-995, 1986.

Christensen, K.J.; Won Kim, S.; Dysken, M.W.; Hoover, K.M. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry, 31:4-18,1992.

Ciesielski, K.T.; Beech, H.R.; Gordon, P.K. Some electrophysiological observations in obsessional states. British Journal of Psychiatry 138: 479-484, 1981.

Clark, D.M.; Salkovskis, P.M.; Hackmann, A. y cols. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation, and imipramine in the treatment of panic disorder. British Journal of Psychiatry 164, 759-769, 1994.

Clomipramine Collaborative Study Group. Efficacy of clomipramine in OCD: results of a multicenter double-blind trial. Archives of General Psychiatry 37:1281-1285, 1991.

Cohen, L; Hollander, E.; DeCaria, C.M. y cols. Specificity of Neuropsychological Impairment in Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparison with Social Phobic and Normal Controls. En Tallis, F. Obsessive Compulsive Disorder. A cognitive and Neuropsychological Perspective. J. Wiley & sons (eds), Chichester, England, 1995.

Corcoran, R.; Upton, D. A role for the hippocampus in card sorting?. Cortex 29, 293-304, 1993.

Corsi, P. Human memory and the medial temporal region of the brain. Ph.D. thesis, McGill University, 1972.

Coryell, W. Obsessive compulsive disorder and primary unipolar depression: Comparisons of background, family history, course and mortality. Journal of Nervous Mental Diseases 169:220-224, 1981.

Costa Molinari, J.M. Revisión del concepto. En Ponencia sobre Patología Obsesiva. Monserrat-Esteve, S. Costa Molinari, J.M:; Ballus, C. (dirs). XI Congreso Nacional de Neuropsiquiatría, 33-34, Malaga, 1971[a].

Costa Molinari, J.M. Clasificación, clínica, evolución y diagnóstico. En: Ponencia sobre Patología Obsesiva. Monserrat-Esteve, S.; Costa Molinari, J.M.; Ballus, C. (dirs). XI Congreso Nacional de Neuropsiquiatría, 159-177, Malaga, 1971b.

Cottraux, J.; Gerard, D.; Cinotti, L. y cols. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. Psychiatry Research 60(2-3):101-112, 1996.

Cowen, P.J. Serotonin receptor subtypes: implications for psychopharmacology. British Journal of Psychiatry 159 (suppl 12): 7-14, 1991.

Cox, C.S.; Fedio, P.; Rapoport, J. Neuropsychological testing of obsessive-compulsive adolescents. En J.Rapoport (ed.), Obsessive-Compulsive Disorder in Childhood and Adolescents. Washington DC: American Psychiatry Press, 1989.

Cummings, J.L.; Frankel, M. Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions. Biol. Psychiatry, 20, 1117-1126, 1985.

Cummings, J.L.; Cunningham, K.B. Obsessive compulsive disorder in Huntington's disease. Biological Psychiatry 31: 263-270, 1992.

Damasio, A.R.; Damasio, H.; Rizzo, M. Aphasia with non- hemorragic lesions in the basal ganglia and internal capsule. Archives of Neurology 39: 15-20,1982.

Danier, K.B.; Klorman, R.; Salzman, L.F.; Al, E. Learning-disorder children's evoked potentials during sustained attention. Journal of Abnormal Child Psychology 9:79-94, 1981.

Drake, M.E. Jr; Pakalnis, A.; Newell, S.A. EEG frequency analysis in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychobiology 33(2): 97-99, 1996.

Delgado, P.; Charney, D.; Price, L. y cols. Behavioral effects of acute tryptophan depletion in depressed and obsessive-compulsive disorder (OCD) patients. 18th. Annual Meeting Soc. Neuroscience, Toronto, 1988.

Delgado, P.; Goodman, W.; Price L.; y cols. Tryptophan depletion alters mood in OCD patients. 142nd Annual Meeting APA, San Francisco, 1989.

Delis, D.; Kramer, J.; Ober, B.; Kaplan, E. The California Verbal Learning Test. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1986.

Denckla, M.B. The neurological examination. En: Rapoport, J. (ed). Obsessive-Compulsive Disorder in children and adolescent. Washington, D.C. American Psychiatric Press, Inc, 1988.

Devinsky, O.; Morrell, M.J.; Vogt, B.A. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain 118(1):279-306, 1995.

Diagnosis and Statistical Manual, 3ª de. Revisada. American Psychiatric Association, 1987.

Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª ed. American Psychiatric Association [APA], 1994.

Diller,T. Fixed ideas, indecisions, imperative conceptions, abulias phobias. Med News 81:961-968,1902.

Dirson, S.; Bouvard, M.; Cottraux, J.; Martin, R. Visual memory impairment in patients with obsessive-compulsive disorder: a controlled study. Psychother Psychosom 63(1):22-31, 1995.

Donath, J. Zurkenntniss des anancasmus (psychische zwangszüstände). Arch Psychiatr Nervenkr 29:211-224, 1897.

Donchin, E. Surprise!.....surprise?. Psychophysiology 18:493-513, 1981.

Donchin, E.; Coles, M.G.H. Is the P300 component a manifestation of context updating? Behavioral Brain Science 11, 357-427, 1988.

Donchin, E.; Ritter, W.; McCallum, W.C. Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP. En E.Colloway y S.H.Koslow (Eds.), Event-related brain potentials in man (pp 349-411). New York: Academic Press, 1978.

Donchin, E. Fabiani, M. The use of event-related brain potentials in the study of memory: Is P300 a measure of event distinctiveness? In Handbook of Cognitive Psychophysiology, J.R. Jennings y M.Coles (Eds.), pp. 471-510. Wiley, New York, 1991.

Donchin, E.; Karis, D.; Bashore, T.R. y cols. Cognitive psychophysiology and human information processing. En M.G.H. Coles, E. Donchin y S.W. Porges (eds.). Psychophysiology:systems. Processes, and applications. Nueva York: Guildford Press, pp.244-267, 1986.

Drake, M.E., Jr.; Hietter, S.A.; Padamadan, H. y cols. Auditory evoked potentials in Gilles de la Tourette syndrome. Clin. Electroencephal. Electrophysiol., 23:19-23, 1992.

Drevets, W.C.;Raichler, M.E. Neuroanatomical circuits in depression: Implications for treatment mechanism. Psychopharmacology Bulletin 28: 261-274, 1992.

Drewe, E.A. The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin Card Sorting Test performance. Cortex 10, 159-170, 1974.

Duffy, F.H.; Bartels, P.H.; Burchfield, J.L. Significance probability mapping: An aid in the topographic analysis of brain electrical activity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 51:455-462, 1981.

Duffy, F.H.; Burchfield, J.L.; Lombroso, C.T. Brain electrical activity mapping (BEAM): A method for extending the clinical utility of EEG and brain evoked potential data. Ann Neurol. 5:309-321, 1979.

Duffy, F.H.; Iyer, V.G.; Surwillo, W.W. Averaged Evoked Potentials. En Clinical Electroencephalography and Topographic Brain Mapping. F.H. Duffy (Eds) 1989.

Dumuis, A.; Sebben, M.; Bockaert, J. The gastrointestinal prokinetic benzamide derivatives are agonists at the non-clasical 5HT receptor $5HT_4$ positively coupled to adenylate cyclase in neurones. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 340:403-410, 1989.

Emerson, P.C. Quemical Neuroanatomy. Raven Press, Nueva York, 1983.

Eslinger, P.J.; Damasio, A.R. Severe disturbances of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. Neurology 35, 1731-1741, 1985.

Esquirol, E. Des maladies mentales considéreés sous les rapports médical, hygiénique et médico-legal.J.B. Bailliére, París, 1838.

Estes, W.K. Learning theory and intelligence. American Psychologist 29: 740-749, 1974.

Exposito, F.J.; Martín-Loeches, M.; Rubia, F.J. Cartografía cerebral en niños disléxicos en reposo y durante discriminación auditiva de fonemas. Revista de Psicología General y Aplicada 44(2): 183-191, 1991.

Ey, H.; Bernard, P.; Brisset, C.H. La neurosis obsesiva. En: Tratado de psiquiatría:434-447. Ed. Toray-Masson. 8ª Edición, Barcelona, 1980.

Ey, H.; Bernard, P.; Brisset, C. Manuel de Psychiatrie. 4.ª, Masson, París, 1974.

Eysenck, H.J. Dimensions of personality. Nueva York: Praeger, 1947.

Fallon, J.H. Topographic organization of ascending dopaminergic projections. En The mesocorticolimbic dopamine system (Kalivas y Nemeroff, eds.) Annals of New York Academy of Sciences, vol. 537, pp. 1-10, 1988.

Falret, J.P. Discussion sur la folie raisonnante. Ann Méd Psychol 24: 282-426, 1886.

Falret, J.P: Obsessions intellectualles et émotives. Arch Neurol 2:274-293, 1889.

Fedio, P.; Cox, C.S.; Neophytides, G. y cols. Neuropsychological profile of Huntington's disease: patients and those at risk. En T.N. Chase, N.S. Wexler & A. Barbeau (eds), Advances in Neurology, vol. 23: Huntington's Disease. Nueva York: Raven Press, 1979.

Flament, M.F.; Rapoport, J.L.; Murphy, D.L. y cols. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 44, 219-225, 1987.

Flett, G.L.; Blankstein, K.R. Worry as a component of test anxiety: a multidimensional analysis. En G.C.L. Davey & F. Tallis (eds), Worrying: Perspectives on Theory, Assessment and Treatment. Chichester: Wiley, 1994.

Flor-Henry, P.; Yeudall, L.T.; Koles, Z.J.; Howarth, B.G. Neuropsychological and power espectral EEG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. Biological Psychiatry 14:119-130,1979.

Flor-Henry, P. Cerebral Basis of psychopatology. Boston: John Wright, 1983.

Flor-Henry, P. The obsessive-compulsive sindrome: reflection of frontocaudate dysregulation of the left hemisphere. Encephale 16:325-329, 1990.

Freud, S. Character and anal eroticism. In Collected Papers, Vol. 2 London: Hogarth Press.

Freud, S. The predisposition to obsessional neurosis. En Collected Papers, Vol 2. London: Hogarth Press.

Freud,S. Obsesiones y fobias. Su mecanismo psíquico y su etiología. Sigmund Freud. Obras Completas, Tomo I. Biblioteca Nueva. Madrid, 1981.

Freud, S. Análisis de un caso de neurosis obsesiva ("caso el hombre de las ratas") (1909). Sigmund Freud. Obras Completas, Tomo II. Biblioteca Nueva. Madrid, 1981.

Friston, K.J.; Frith, C.D.; Liddle, P.F.; Frackowiak, R.S.J. Investigating a network model of word generation with positron emission tomography. Proceedings of the Royal Society of London 244: 101-106, 1991.

Fuster, J.M. Memory in the cerebral cortex. An empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate. The MIT Press, Cambridge, Mass., 1995.

Galderisi, S.; Mucci, A.; Catapano, F. y cols. Neuropsychological slowness in obsessive-compulsive patients. Is it confined to test involving the fronto-subcortical systems?. British Journal of Psychiatry 167 (3):394-398, 1995.

Garber, H.J.; Anath, J.V.; Chiu, L.C. y cols. Nuclear magnetic resonance study of obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 146: 1001-1005, 1989.

García de León, M. Evaluación de las funciones cognitivas mediante técnicas de cartografía cerebral. Neurofisiología Clínica 1:21-27, 1988.

García de León, M.; Perecedo A.; Gonzalez, L.; Cabrera, J. Cartografía cerebral (mapping) en la evaluación del funcionamiento hemisférico en los esquizofrénicos. Psicopatología 10(1): 21-27, 1990.

Gelerenter, J.; Pastkis, A.J.; Paals, D.L.; Kurlan, R. y cols. Gilles de la Tourette syndrome is not linked to D2-dopamine receptor. Archives of General Psychiatry 47:1073-1077, 1990.

George, M.S.; Trimble, M.R.; Costa, D.C. y cols. Elevated frontal cerebral blood flow in Gilles de la Tourette Syndrome: A (99)Tc(m)-HMPAO SPECT study. Psychiatry Res. Neuroimag., 45:143-151, 1992.

Gerald, C.; Adham, N.; Kao, H.T. y cols. The $5HT_4$ receptor: molecular cloning of two splice variants. Book of Abstracts. Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin, pp.82, 1994.

Gevins, A.; Cutillo, B.; DuRousseaus, D. y cols. Imaging the spatiotemporal dynamics of cognition with high-resolution evoked potentials methods. Human Brain Mapping 1:101-116, 1994.

Gevins, A.S.; Schaffer, R.E. A critical review of electroencephalographic (EEG) correlates of higher cortical functions. CRC Critical Reviews in Bioengineering 4:113-164, 1980.

Giedd, J.N.; Rapoport, J.L.; Leonard, H.L. y cols. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 35(7): 913-915, 1996.

Golden, P. Psychologic and neuropsychologic aspects of Tourette's Syndrome. Neurol. Clin., 21:91-102, 1984.

Goldman-Rakic, P.S. Topography of cognition: Parallel distributed networks in primate association cortex. Annual Review of Neuroscience 11:137-156, 1988.

Goodin, D.; Squires, K.; Starr, A. Long-latency event-related components of the auditory evoked potentials in dementia. Brain 101:635-648, 1978.

Goodman, W.K.; McDougle, C.; Price, L.H.; Riddle, M.A. y cols. Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive-compulsive disorder?. Journal of Clinical Psychiatry 51(8): 36-43, 1990.

Goodman, W.K.; McDougle, C. Price, L.H. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. The Journal of Clinical Psychiatry 53(suppl): 29-38, 1992.

Goodman, W.K.; Price, L.H.; Rassmussen, S.A. y cols. The Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale (Y-Bocs): Part I. Development, use, and reliability. Archives of General Psychiatry 46:1006-1011, 1986a.

Goodman, W.K.; Price, L.H.; Rassmussen, S.A. y cols. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-Bocs): Part II. Validity. Archives of General Psychiatry 46: 1012-1016, 1989b.

Goodman, W.K.; Price, L.H. Assessment of severity and change in obsessive compulsive disorder. Psychiatric Clinics of North America 15: 861-869, 1992.

Goodwin, D.; Guze, S.; Robins, E. Follow-up studies in obsessional neurosis. Archives of General Psychiatry, 20, 182-187, 1969.

Goodwin, D.W.; Jamison, J.R. (eds.). Manic-Depressive Illness. Nueva York: Oxford University Press, 1990.

Goodwin, A.H.; Sher, K.J. A deficits in set-shifting ability in nonclinical compulsive checkers. J. Psychopathol. Behav. Assess., 14: 81-92, 1992.

Gordon, P. Allocation of attention in obsessional disorder. British Journal of Psychology 24:101-107, 1985.

Gorman, J.M.; Liebowitz, M.R.; Fyer, A.J. y cols. Lactate infusions in obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 142, 864-866, 1985.

Grau, A. Estudio neuropsicológico del trastorno obsesivo-compulsivo. (primera parte). Rev Psiquiatría Fac Med Barna 18: 11-22, 1991.

Gray, J.A. The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-hippocampal System. Oxford: Oxford University Press, 1982.

Gray, J.A. A whole and its parts: behaviour, the brain, cognition, and emotion. Bulletin of the British Psychological Society 38:99-112, 1985.

Gray-Walter, W.G. Viewpoints of mental illness: Neurophysiologic aspects. Semin Psychiatry 14: 211-231, 1977.

Green, A. Obsessions et psychonevrose obsessionnelle. Encycl méd chir: tomo II, 37370A-10 a D-10, 1965.

Greenberg, N.; MacLean, P.D.; Ferguson, J.L. Role of the paleostriatum in species typical display behaviour of the lizard. Brain Research 172: 229-241, 1979.

Griez, E.; De Loof, C.; Ols, H. y cols. Specific sesitivity of patients with panic attacks to carbon dioxide. Psychiatry Research 31, 193-199, 1990.

Griesinger, W. Über einen wenig bekannten psychopathischen zustand. Arch Psychiatr Nervenkr 1:626-635, 1868.

Grimshaw, L. Obsessional disorder and neurological illness. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 27:229-231, 1964.

Gross-Isseroff, R.; Sasson, Y.; Voet, H. y cols. Biological Psychiatry 39(8): 733-738, 1996.

Grossman, L.J.; Kilpatrick, G.J.; Bunce, K.T. Development of a radioligand binding assay for $5HT_4$ receptors in Guinea-pig and rat brain. British Journal of Pharmacology 109:618-624, 1993.

Haier, R.J.; Siegel, B.V.; Nuechterlein, K.H. y cols. Cortical glucose metabolic rate correlate of abstract reasoning and attention studied with PET. Intelligence 12:199-217, 1988.

Hamblin, M.W.; Metcalf, M.A. McGuffin, R.W.; Karpells, S. Molecular cloning and functional characterization of a human $5HT_{1B}$ serotonin receptor: a homologue of the rat 5-HT_{1B} receptor with 5-HT_{1D}-like pharmacological specifity. Biochem Biophys Res Commun 184: 752-759, 1992.

Hamilton, M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 23:56-62, 1960.

Hamlin, C.L.; Swayne, L.C.; Liebowitz, M.R. Striatal IMP-SPECT decrease in OCD normalized after pharmacotherapy. Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 2:290-300, 1985.

Hamilton, M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 23: 56-62, 1960.

Hantouche, E.; Guéguen, B.; Martinot, J.L.; Gasnault, J. Arguments en faveur d'un dysfunctionnement cérebral dans le trouble obsessionnel-compulsif. L'Encéphale 16:23-30, 1990.

Harrington, M.; Zhong, P.; Garlow, S.J.; Ciarnello, R.D. Molecular biology of serotonin receptors. The Journal of Clinical Psychiatry 53 (suppl): 8-27, 1992.

Harris, G.J.; Hoehn-Saric, R.; Lewis, R. y cols. Mapping of SPECT regional cerebral perfusion abnormalities in obsessive-compulsive disorder. Human brain Mapping, pp.237-248, 1994.

Harvey, N.S. Impaired cognitive self-shifting in Obsessive-Compulsive Neurosis. IRCS Medical Science 14: 936-997, 1986.

Harvey, N.S. Neurological factors in obsessive compulsive disorder. British Journal of Psychiatry, 150:567-568, 1987.

Head, D.; Bolton, D.; Hymas, N. Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry 25:929-937, 1989.

Heaton, R.K. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, F.L: Psychological Assessment Resources, 1981.

Heck, E.T.; Bryer, J.B. Superior sorting and categorising ability in a case of bilateral frontal lobe atrophy: An exception to the rule. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 10, 467-476, 1986.

Hegerl, U.; Juckel, G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotoninergic neurotransmission: a new hipotesis. Biological Psychiatry 33:173-187, 1993.

Henriques, J.B.; Davidson, R.J. Left frontal hypoactivation in depression. Journal of Abnormal Psychology 99:22-31, 1991.

Hermann, B.P.; Wyler, A.R. and Richey, E.T. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 10, 467-476, 1988.

Hewlett, W.; Vinogradov, S.; Martin, K. y cols.Fenfluramine stimulation of prolactine in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Research 42:81-92, 1992.

Hoehn-Saric, R.; Pearlson, G.; Harris, G. y cols. Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. American Journal of Psychiatry 148:1243-1245, 1991.

Hoffman, J.E. Event-related potentials and controlled processes. En: Event-Related Potentials. Basic Issues and Applications. J.W. Rohrbaugh, R. Parasuraman, y R. Johnson, Jr.(eds.). pp. 148-150. Oxford University Press, Nueva York, 1990.

Holland, H.C. Displacement activity as a form of abnormal behaviour in animals. En Obsesional States. R.Beech (ed.), pp 161-173, Londres, 1974.

Hollander, E.; Cohen, L.; Richards, M. y cols. A pilot study of the neuropsychology of obsessive compulsive disorder and Parkinson's disease. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., 5:104-107, 1993.

Hollander, E.; Decaria, C.; Nitescu, A. y cols. Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: Behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. Psychiatry Research 37:161-177, 1991b.

Hollander, E.; Decaria, C.; Nitescu, A. y cols.Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. Archives of General Psychiatry 49, 21-28, 1992.

Hollander, E.; Fay, M.; Cohen, B. Serotonergic and noradrenergic sesitivity in obsessive-compulsive disorder: Behavioral findings. American Journal of Psychiatry 145: 1015-1017, 1988.

Hollander, E.; Prohovnik, I.; Stein, D.J. Increased cerebral blood flow during m-CPP exacerbation of obsessive-compulsive disorder. J. Neuropsychiatry Clin Neurosci 7(4):485-490, 1995.

Hollander, E.; Schiffman, E.; Cohen, B.; y cols. Signs of central nervous system dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. Archives of General Psychiatry 47: 27-32, 1990.

Hooper, H.E. The Hooper Visual Organization Test Manual. Los Angeles: Western Psychological Services, 1958.

Horwitz, B.; Swedo, S.E.; Grady, C.L. y cols. Cerebral metabolic pattern in obsessive-compulsive disorder: Altered intercorrelations between regional rates of glucose utilization. Psychiatry Res. Neuroimag. 40: 221-237, 1991.

Hoyer, D.; Clarke, D.E.; Fozard, J.R. y cols. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine. Pharmacol. Rev. 46:157-203, 1994.

Hunter, R.; Mac Alpine, I. Three hundred years of psychiatry. Oxford University Press, London, 1963

Hymas, N.; Lees, A.; Bolton, D. y cols. The neurology of obsessional slowness. Brain 114, 2203-2233, 1991.

Ingram, I.M. Obsessional illness in mental hospital patients. Journal of Mental Science 107:382-402, 1961.

Inouye, E. Similar and disimilar manifestations of obsessive-compulsive neurosis in monozygotic twins. American Journal of Psychiatry 121, 1171-1175, 1965.

Insel, T.R. Obsessive-Compulsive Disorder: A neuroethological perspective. Psychopharmacology Bulletin 24:365-369, 1988.

Insel, T.R. Phenomenology of obsessive-compulsive Disorder. J Clin Psychiatry 51(2):4-8, 1990.

Insel, T.R. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 49:739-744, 1992.

Insel, T.R.; Donelly, E.F.; Lalakea, M.L. y cols. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry 18:741-751, 1983a.

Insel, T.R.; Gillin, J.C.; Moore, A. y cols. Sleep in obsessive compulsive disorder. Archives of General Psychiatry, 39, 1372-1377, 1982.

Insel, T.R.; Hamilton, J.; Guttmacher, L. y cols. D-Amphetamine in obsessive-compulsive disorder. Psychopharmacology 80:231-235, 1983b.

Insel, T.R.; Zahn, T.; Murphy, D.L. Obsessive compulsive disorder: an anxiety disorder?. En: A.H. Tuma; J.D. Maser (eds). Anxiety and the Anxiety Disorders. Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 1985.

Insel, T.R.; Mueller, E.A. Alterman, I. y cols. Obsessive-Compulsive Disorder and serotonin: Is there a connection?. Biol Psychiatry 20:1174-1188, 1985.

Insel, M.D.; Winslow, Ph.D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder. En "Obsessive-Compulsive Disorder: Theory and Management". Jenike, M.A.;Baer, Lee; Minichiello, W.E.(Eds.), EEUU, 1990.

Insel, M.D.; Winslow, J. Neurobiology of obsessive compulsive disorder. Psychiatry Clin North Am. 15 (4): 813-824, 1992.

International Classification of diseases-10th Revision [ICD-10] (World Health Organisation), 1992.

James, W. Principles of Psychology. London: Macmillan, 1890.

Janet, P. Les obsessions et la psychasthénie. Felix Alcan, Paris, 1903.

Jasper, H.H.; The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 10:371-375, 1958.

Jenike, M.A.; Breiter, H.C.; Baer, L. y cols. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. Archives of General Psychiatry 53(7): 625-632, 1996.

Jenike, M.A.; Broadman, A.W. The EEG in obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical Psychiatry 45: 122-124, 1984.

Jenike, M.A.; Hyman, S.; Baer, S. y cols. A controlled trial of fluvoxamine for obsessive compulsive disorder: implications for a serotoninergic theory. American Journal of Psychiatry, 147, 1209-1215, 1990.

Johnson, R. Auditory and visual P300s in temporal lobectomy patients: evidence for modality-dependent generators. Psychophysiology 26, 633-650, 1989.

Johnson, R. On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. Psychophysiology 30:90-97, 1993.

Joffé, R.T.; Swinson, R. Methylphenidate in primary obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 7: 420-422, 1987.

Joffé, R.T.; Swinson, R.; Levitt, A. Acute psychostimulant challenge in primary obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 11:237-241, 1991.

Joffé, R.T.; Swinson, R.P. Tranylcypromine in primary obsessive compulsive disorder. Journal of Anxiety Disorders 4, 365-367, 1990.

Jonides, J.; Smith, E.E.; Koeppe, R.A. y cols. Spatial working memory in humans as revealed by PET. Nature 363:623-625, 1993.

Kametani, H. Analysis of age-related changes in stress-induced grooming in the rat. Annals of New York Academy of Sciences 525: 101-113, 1988.

Kawasaki, Y.; Maeda, Y.; Suzuki, M. y cols. SPECT analysis of regional cerebral blood flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test. Schizophrenia Research 10, 109-116, 1993.

Keller, B.B. Cognitive assessment of obsessive compulsive children. En J. Rapoport (ed.), Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. Washington D.C.: American Psychiatric Press Inc, 1989.

Kellner, C.H.; Jolley, R.R.; Holgate, R.C. y cols. Brain MRI in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res. 36: 45-49, 1991.

Kelly, D. The limbic system, sex and emotions. En Anxiety and Emotions: Physiologic Basis and Treatment. Springfield, III: Charles C. Thomas, 1980.

Kettle, P.; Marks, I. Neurological factors in Obsessive-Compulsive Disorder. Br J Psychiatry 149: 315-319, 1986

Khanna, S. Obsessive-compulsive disorder. Is there a frontal lobe disfunction? Biological Psychiatry 24: 602-613, 1988.

Kimberg, D.Y.; Farah, M.J. A unified account of cognitive impairments following frontal lobe damage: The role of working memory in complex, organized behavior. Journal of Experimental Psychology: General 122, 411-428, 1993.

Kimura, D. Right temporal lobe damage. Archives of Neurology 8:264-271, 1963.

Knight, G. The orbital cortex as an objective in the surgical treatment of mental illness: the results of 450 cases of open operation and the development of the stereotactic approach. British Journal of Surgery 51:114-124, 1964.

Knight, R.T. Neural mechanisms of event-related potentials from human lesion studies. En: J. Rohrbaugh, R. Parasuman y R. Johnson (Eds.), Event Related Brain Potentials: Basic Issues and Applications (pp 3-18). Nueva York: Oxford University Press, 1990).

Knight, R.T.; Grabowecky, M.F.; Scabini, D. Role of human prefrontal cortex in attention control. En: Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe, H.H. Jasper, S. Riggio y P.S. Goldman-Rakic (Eds.), pp. 21-36. Raven Press, New York, 1995.

Ko, S.M. Obsessive compulsive disorder, a neuropsychiatric illness. Singapore Med. J. 37(2):186-188, 1996.

Kolb, B.; Whishaw, I.Q. The frontal lobe. En: Fundamentals of Human Neuropsychology pp. 478-479. R.C. Atkinson, G. Lindzey; R.F. Thompson (eds). W.H. Freeman and Company: Nueva York, 1990.

Krafft-Ebing. Uber Geistestorung durch zwangsvorstellungen. Allgemeine Zeitschrift für psychiattrie 35:303-328, 1879.

Kringlen, E. Obsessional neurotics: A long term follow up. British Journal of Psychiatry, 111, 709-722, 1965.

Kruesi, M.; Rapoport, J.; Hamburguer, S. y cols. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites, agression, and impulsivity in disruptive behavior disorder of children and adolescents. Archives of General Psychiatry 47: 419-426, 1990.

Kruk, M.R. Ethology and pharmacology of hypothalamic aggression in the rat. Neurosci. Biobehav. Rev., 15:527-528, 1991.

Kuskowski, M.A.; Stephen, M.M., Von Kim, S. et al. Quantitative EEG in Obsessive-Compulsive Disorder. Biol Psychiatry, 33: 423-430, 1993.

Lacroix, D.; Vo, T.M.D.; Lamer, R. Chaput, Y. Imaging of quantified EEG coherence changes during the WCST in healthy subjects. Human Brain Mapping, suppl. 2 (Abstract), 1995.

Lansdell, H.; Donnelly, E.F. Factor analysis of the Wechler Adult Intelligence Scale subtest and the Halstead-Reitan Category and Tallping tests. Journal of Consulting and Clinical Psychology 45:412-484, 1977.

Laplanche, J; Pontalis, J.B. Diccionarion de psicoanálisis. Editorial Labor. Barcelona, 1983.

Laplane, D.; Levasseur, M.; Pillon, B. y cols. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. Brain 112:699-725, 1989.

Leader: Obsessions and morbid impulses. Lancet, I, 1441, 1904.

Leckman, J.F.; Chittenden, E.H. Gilles de la Tourette´s syndrome and some forms of obsessive-compulsive disorder may share a common genetic diathesis. Encephale 16, (Spec. No.1, 321-323, 1990.

Lee, M.; Camero, D.; Gurguis, G.; y cols. Alpha-2-adrenoceptor status in obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry 27: 1083-1093, 1990.

Legrand du Saulle: La folie du doute (avec délire du toucher). Adrien Delahaye, París, 1875.

Lemus, C.; Robinson, D.; Kronig, M. y cols. Behavioral response to a dopaminergic challenge in obsessive-compulsive disorder. Journal of Anxiety Disorders 5:369-373, 1991.

Lenane, M.C. Swedo, S.E.; Leonard, H. y cols. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 29, 407-412, 1990.

Lenzenweger, M.F.; Korfine, L. Perceptual aberrations, schizotypy, and the Wisconsin Card Sorting Test. Schizophrenia Bulletin 20, 345-357, 1994.

Lesch, K.; Hoh, A.; Disselkamp-Tietze, J. y cols. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. Archives of General Psychiatry 48:540-547, 1991.

Lewi, P.J.; Moereels, H. Receptor mapping and philogenetic clustering. En: Van de Waterbeemd H., ed. Advanced Computer Assisted Techniques in Drug Discovery. Vol. 3. Weinheim VCH, 131-162, 1994.

Lewis, D.A.; Short, C. A latin dictionary. Claredon Press, Oxford, 1879.

Lewis, A. Problems of obsessional illness. Proceedings of the Royal Society of Medicine 29, 325-336, 1936.

Leysen, J.E.; Gommeren, W.; Schotte, A. Serotonin receptors subtypes: Possible roles and implications in antipsychotic drug action. En: "Serotonin in Antipsychotic Treatment". J.M. Kane; H.J. Moller F.Awouters (eds.). Marcel Dekker, Inc, Nueva York, 1996.

Lezak, M. Neuropsychological Assessment. Oxford: Oxford University Press, 1983.

Littre, E. Dictionnaire de la langue Francaise. Librairie Hachette, París,784,1877.

Lo, W.H. A follow up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. British Journal of Psychiatry 113, 823-832, 1967.

Locatelli, M.; Bellodi, L.; Grasi, B.; Scarone, S. EEG power modifications in obsessive-compulsive disorder during olfactory stimulation. Biological Psychiatry 39(5):326-331, 1996.

Lopez Ibor, J.J. Las neurosis como enfermedades del ánimo. Madrid. Gredos, 1966.

Lopez Piñero, J.M. Historical origins of the concept of neurosis. Camdbridge University Press, Camdbridge, 1983.

Lopez-Villegas, D.; Kulisevsky, J.; Deus, J. y cols. Neuropsychological alterations in patients with computed tomography- detected basal ganglia calcification. Arch. Neurol. 53(3):251-256, 1996.

Lucey, J.V.; Butcher, G.; Clare, A.W. y cols. Buspirone induced prolactin responses in OCD: is OCD a 5-HT2 receptor disorder? International Clinical Psychopharmacology 7:45-49, 1992a.

Lucey, J.; O'Keane, U.; Butcher, G. y cols.. Cortisol and prolactine responses to d-fenfluramine in normothymic obsessive-compulsive disorder. A comparison with depressed and healthy controls. British Journal of Psychiatry 161:517-521, 1992.

Lucey, J.; Butcher, G.; Clare, A.; Dinan, T. The anterior pituitary responds normally to prolirelin in obsessive-compulsive disorder: evidence to support a neuroendocrine serotonergic déficit. Acta Psychiatrica Scandinavica 87: 384-388, 1993.

Lucey, J.V.; Costa, D.C. Blanes, T. y cols. Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest. Differential correlates with obsessive compulsive and anxious avoidant dimensions. British Journal of Psychiatry 167(5): 629-634, 1995.

Ludlow, C.L.; Bassaich, C.J.; Coner, N.P.; Rapoport, J.L. Psycholinguistic testing in obsessive-compulsive adolescents. En J.L. Rapoport (ed.). Obsessive Compulsive Disorder in Children and Adolescents. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1989.

Luys, J. Des obsessions pathologiques dans leur rapports avec l'activité automatique des éléments nerveux.L'éncéphale:20-61, 1883.

Luxemburg, J.S.; Swedo, S.E.; Flament, M.F. y cols. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. American Journal of Psychiatry 145: 1089-1093, 1988.

Luxenberger, H. Hereditat und Familientypus der Zwangsneurotiker. Archiv. Fur Psychiatrie, 91, 590-594, 1930.

Lydiard, R.; Ballenger, J.; Ellinwood, E. y cols. CSF monoamine metabolites in obsessive compulsive disorder. Annual Meeting APA, Nueva York, 1990.

Macdonald, A.M.; Murray, R.M. A twin study of Obsessive Compulsive neurosis. Presentado en el 6th International Congress on Twin Studies, 28-32 Agosto, Roma, 1989.

Macdonald, A.M.; Murray, R.M.; Clifford, C.A. The contribution of heredity to obsessional disorder and personality: a review of family and twin study evidence. En: M.T. Tsuang; K.S. Viendler & M.J. Lyons (eds). Genetic Issues in Psychosocial Epidemiology. New Brunswick: Rutger's University Press, 1992.

Machlin,S.R.; Harris, G.J.; Pearlson, G.D. y cols. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: A SPECT study. American Journal of Psychiatry 148:1240-1242, 1991.

MacLean, P.D. Effect of lesions of globus pallidus on species-typical display behaviour of squirrel monkeys. Brain Research 149:175-196, 1978.

Malloy, P. Frontal lobe dysfunction in obsessive compulsive disorders. En E. Perecman (ed.), The Frontal Lobe Revisited. IRBN Press, 1987.

Malloy, P.F.; Webster, J.S.;Rusell, W. Test of Luria's frontal lobe syndrome. International Journal of Clinical Neuropsychology, 7: 88-94, 1985.

Malloy, P.; Rasmussen, S.; Bradon, W. Topographic evoked potential mapping in Obsessive-Compulsive disorder: Evidence of frontal lobe dysfunction. Psychiatry Res 28:63-71, 1989.

Mangun, G.R.; Hillyard, S.A. Modulations of sensory-evoked brain potentials indicate changes in perceptual processing during visual-spatial priming. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance 17, 1057-1074, 1991.

Marenco, S.; Coppola, R.; Daniel, D.G. y cols. Regional cerebral blood flow during the Wisconsin card sorting test in normal subjects studied by xenon-133 dynamic SPECT: Comparison of absolute values, percent distribution values and covariance analysis. Psychiatric Research Neurimaging 50, 177-192, 1993.

Markowitsch, H.J. Anatomical basis of memory disorders. En: The Cognitive Neurosciences. M.S. Gazzaniga (Ed.). pag. 765-779. A Bradford Book. The Mit Press. Cambridge, London, 1995.

Marks, I.M. Living with fear: Understanding and coping with anxiety pp.163-164. McGraw-Hill, Nueva York, 1978.

Marks, I.M.; Crowe, M..; Drewe, E. y cols. Obsessive compulsive neurosis in identical twins. British Journal of Psychiatry 115, 991-998, 1969.

Marks, I.M.; Hallam, R.S.; Connolly, J.; Philpott, R. Nursing in Behavioral Psychotherapy. An advance of Clinical Role for Nurses. London: Royal College of Nursing of the United Kingdom. White Friars Press, 1977.

Martin, A.; Pigott, T.A.; Lalonde, F.M. y cols. Lack of evidence for Huntington disease-like cognitive disfunction in obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry 33:345-353, 1993.

Martin, A.; Wiggs, C.L.; Altemus, M. y cols. Working memory as assessed by subjects-ordered task in patients with obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 17(5): 786-792, 1995.

Martinot, J.L.; Allilaire, J.F.; Mazoyer, B.M.; y cols. Obsessive-Compulsive Disorder: A clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. Acta Psychiatrica Scand 82: 233-242, 1990.

Martin-Loeches, M.; Gómez-Jarabo, G.; Rubia, F.J. Contribución experimental al conocimiento sobre el origen y el significado de la banda alfa del electroencefalograma. Psiquis 14:10-14, 1993.

Martres, M.P.; Solokoff, P.; Bouthshst, M.L.; Pilon, C. Recepteurs dopsminergiques, cibles multiples des neuroleptiques. Annales Medique-Psychologiques 150: 119-123, 1992.

Mattes, R.; Cohen, R.; Berg, P.; y cols. Slow cortical potentials in schizophrenic patients during performance of the Wisconsin card-sorting test. Neuropsychologia 29:195-205, 1991.

Mayer-Gross, W.; Slater, E.; Roth, M. Obsessional illnes in clinical psychiatry. Willians & Wilkins. Baltimore. 2ªed: 157-172, 1960.

McBridge, P.; DeMeo, M.; Sweeney, J. y cols. Neuroendocrine and behavioral responses to challenge with the indirect serotonin agonist dl-fenfluramine in adults with obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry 31: 19-34, 1992.

McDougle,C.; Goodman, W.; Price, L. y cols. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 147:652-654, 1990.

McGuire, P.K.; Bench, C.J.; Frith, C.D. y cols. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. British Journal of Psychiatry 164: 459-468, 1994.

Mc Keon, J.; Mc Guffin, P.; Robinson, P. Obsessive-Compulsive neurosis following head injury. A report of four cases. Br J Psychiatry 144: 190-192, 1984.

McKeon, P.; Murray, R.M. Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. Bristish Journal of Psychiatry 151: 528-534, 1987.

Mecklinger, A.; Ullsperger, P. The P300 to novel and target events: A spatio-temporal dipole model analysis. NeuroReport 7, 241-245, 1995

Mesulam, M.M. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing of attention, language and memory. Annals of Neurology 28:597-613, 1990.

Metter, E.J.; Rieger, W.H.; Hanson, W.R. y cols. Subcortical structures in aphasia. Archives of Neurology 45: 1229-1234, 1988.

Mettler, F.A. Perceptual capacity, functions of the corpus striatum and schizophrenia. Psychiatry Quarterly 29:89, 1955.

Michel, C.; Lehmann, D.; Henggeler, B.; Brandeis, D. Localization of the sources of EEG delta, theta, alpha and beta frequency bands using the FFT dipole approximation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 82: 38-44, 1992.

Miceli, G.; Caltagirone, C.; Gainotti, G. y cols. Neuropsychological correlates of localized cerebral lesions in nonasphasic brain damaged patients. Journal of Clinical Neuropsychology 3: 53-63, 1981.

Mickle, W.J. Mental Basements. J Ment Sci 42:691-719, 1896.

Mikulincer, M.; Kedem, P.; Paz, D. The impact of trait anxiety and situacional stress on the categorisation of natural objects. Anxiety Research, 2:85-101, 1990.

Milner, B. Effects of different brain lesions on card sorting. Archives in Neurology 9, 90-100, 1963.

Milner, B. Some effects of frontal lobectomy in man. En J.M. Warren & K. Akert (eds.), The Frontal Granular Cortex and Behaviour. Nueva York: McGraw Hill, 1964.

Milner, B. Visually-guided maze learning in man: effects of bilateral hippocampal, bilateral, frontal, and unilateral cerebral lesions. Neuropsychologia 3:317-338, 1965.

Milner, B. Residual intellectual and memory deficits after head injury. En A.E. Walker; W.F. Caveness & M. Critchly (eds), The Late Effects of Head Injury. Springfield III: C.C. Thomas, 1969.

Milner, B.; Teuber, H.L. Alterations of perception and memory in man: reflections in methods. En L. Weiskrantz (ed.), Analysis of Behaviour. Nueva York: Harper & Row, 1968.

Mindus, P.; Nyman, H.; Mogard, J. y cols. Orbital and caudate glucose metabolism studied by PET in patients undergoing capsulectomy for OCD. En M.A. Jenike, y M. Asberg (dirs.): Understanding OCD. Hogrefe and Huber, Toronto 52-57, 1991.

Mishkin, M. Perseveration of central sets after frontal lesions in monkeys. In: Warren, J.M.; Akert, K. (eds). The Frontal Granular Cortex and Behavior. New York: McGraw-Hill, 1964.

Modell, J.G.; Mountz, J.M.; Curtis, G.C. y cols. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenic mechanism of obsessive-compulsive disorder. Journal of Neuropsychiatry 1:27-36, 1989.

Molina, V.; Montz, R.; Martin-Loeches,M. y cols. Flujo sanguíneo cerebral en el trastorno obsesivo-compulsivo:un estudio con Tc99m-SPECT cuantificado, antes y después del tratamiento. Annales de Psiquiatria 10:96-101, 1994.

Molina, V.; Montz, R.; Perez-Castejón, M.J. y cols. Cerebral Perfusion, electrical activity and effects of serotoninergic treatment in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychobiology 32:139-148, 1995.

Molina, V. Neurobiología del trastorno obsesivo-compulsivo. Un estudio con electroencefalografía cuantitativa y SPECT. Tesis doctoral Universidad Complutense de Madrid, 1993.

Molliver, M. Serotoninergic neural sistems: What their anatomic organization tells us about their function. Journal of Clinical Psychopharmacolgy, 7 (supl.): 3-23, 1987.

Money, J. A Standardized Road Map Test of Direction Sense: Manual. San Rafael, California: Academic Therapy Publications. Chicago, 1976.

Monserrat-Esteve, S. Aportaciones al estudio semántico de la terminología obsesiva. En: Ponencia sobre patología obsesiva: XI Congreso de Neuropsiquiatría. 13-25, 1971.

Monteiro, W.; Marks; I.M.; Noshirvani, H.; Checkley, S. Normal dexamethasone suppression test in obsessive compulsive disorder. British Journal of Psychiatry 148, 326-329, 1986.

Morel. Du délire Émotif. Névrose du systéme nerveux ganglionaire viscéral. Arch Gen Méd VI Series 7:385-402, 530-551, 700-707, 1866.

Mountain; M.A.; Snow, W.G. Wisconsin Card Sorting Test as a measure of frontal pathology: A review. Clinical Neuropsychology 7, 108-118, 1993.

Murphy, M.R.; MacLean, P.D.; Hamilton, S.C. Species-typical behaviour of hamsters deprived from birth of the neocortex. Science 213:459-461, 1981.

Murphy, D.; Mueller, E.; Hill, J. y cols. Comparative anxiogenic, neuroendocrine, and other physiologic effects of m-chlorophenylpiperazine given intravenously or orally to healthy volunteers. Psychopharmacology 98: 275-282, 1989.

Nagahama, Y; Fukuyama, H.; Yamauchi, Y. Y cols. Functional localization and lateralization of the activated cortex during the Wisconsin Card Sorting Test. Human Brain Mapping, Suppl. 2 (Abstract), 1995.

Nauta, W.J.N. Connections of the frontal lobe with the limbic system . En: L.V. Laitman & K.E. Livington (eds), Surgical Approaches in Psychiatry. Proceedings of the Third International Congress of Psychosurgery. Cambridge, England: Medical and Technical Publishing Co.

Nelson, H.E. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. Cortex 12, 313-324, 1976

Nickloloff, S.E.; Radant, A.D.; Reichler, R.; Hommer, D.W. Smooth pursuit and saccadic eye movements and neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res. 38:173-185, 1991.

Nielsen-Bohlman, L.; Knight, R.T. Electrophysiological dissociation of rapid memory mechanisms in humans. NeuroReport 5, 1517-1521, 1994.

Nordahl, T.E.; Benkelfat, C.; Semple, W.E. y cols. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 2:23-28, 1989.

Norman, D.A.; Shallice, T. Attention to action: Willed and autonomic control of behavior. University of California. CHIP Report 99, 1980.

Oken, B.S. Endogenous event-related potentials. Evoked Potentials in Clinical Medicine 2d de. K.H. Chiappa (Ed.). Raven Press. LTD. Nueva York, 1989.

Onofrj, M.; Curatola, L.; Malatesta, G. y cols. Delayed P300 event-related potentials (ERPs) in thalamic hemorrhage. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 83:52-61, 1992.

Organización Mundial de la Salud. Mental disorders. (ICD-9). Glossary and guide to their classification. Ginebra, 1978.

Ostereith, P.A. Le test de copie d'une figure complexe. Archives de Psychologie, 30:206-356, 1944.

Otto, M.W. A normal and abnormal information processing. A neuropsychological perspective on obsessive compulsive disorder. Psychiatr. Clin. North Am. 15:825-848, 1992.

Owen, A.M.; Roberts, A.C.; Polkey, C.E. y cols. Extra-dimensional versus intra-dimensional set shifting performance following frontal lobe excision, temporal lobe excision or amygdalo-hippocampectomy in man. Neuropsychologia 29, 993- 1006, 1991.

Palacios, J.M.; Waeber, C.; Hoyer, D.; Mengod, G. Distribution of serotonin receptors. En The neuropharmacology of serotonin (Withaker y Peroutka, eds.) pp36-53, 1990.

Paller, K.A.; McCarthy, G.; Roessler, E. y cols. Potentials evoked in human and monkey medial temporal lobe during auditory and visual oddball paradigms. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 84:269-279, 1992.

Parker, N. Twins: a psichiatric study of a neurotic group. Medical Journal of Australia 2, 735-742, 1964.

Pacella, B.L.; Polatin, P.; Nagle, S.H. Clinical and EEG studies in obsessive-compulsive states. American Journal of Psychiatry 100:535-830, 1944.

Pato, M.T.; Zohar-Kadouch, R.; Zohar, J.; Murphy, D. Return of symptoms after discontinuation of clorimipramine in patients with obsessive compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 145: 1521-1527, 1988.

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

Payne, R. Cognitive abnormalities. En: H.J. Eysenck (ed.). Handbook of Abnormal Psychology. London: Pitmans, 1960.

Pazos, A.; Palacios, J. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in rat brain I. Serotonin I receptors. Brain Research 346: 205-230, 1985.

Pendleton, M.G.; Heaton, R.K.A. A comparison of the Wisconsin Card Sorting Test and the Category Test. Journal of Clinical Psychology 38: 392-296, 1982.

Perani, D.; Colombo, C.; Bressi, S. y cols. [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. British Journal of Psychiatry 166(2):244-250, 1995.

Perrine, K. Differencial aspects of conceptual processing in the category test and the Wisconsin Card Sorting Test. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 15, 461-473, 1993.

Peroutka, S.J.; Snyder, S.H. Multiple serotonin receptors: Differential binding of 3H-Serotonin, 3H-Lysergic acid diethylamide and 3H Spiroperidol. Mol Pharmacol 16: 687-699, 1979.

Peroutka, S.; Snyder, S. Long-term antidepressant treatment decrease 3 H-spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. Science, 210, 88-90, 1981.

Peroutka, S.J. 5-Hydroxitriptamine receptor subtypes. Ann Rev Neurosci 11: 45-60, 1988.

Petersen, S.E.; Fox, P.T.; Posner, M.I. y cols. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. Science 331:285-289, 1988.

Perret, E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. Neuropsychologia 12:323-330, 1974.

Perros, P.; Young, E.S.; Ritson, J.J. y cols. Power spectral EEG analysis and EEG variability in obsessive-compulsive disorder. Brain Topography 4: 187-192, 1992.

Pfefferbaum, A.; Horvath, T.B.; Roth, W.T.; Kopell, B.S. Event-related potential changes in chronic alcoholics. EEG Clin Neurophysiol 47: 637-647, 1979.

Pfefferbaum, A.; Wenegrat, B.G.; Ford, J.M. y cols. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 59: 104-124, 1984.

Philpott, R. Recent advances in the behavioral measurement of obsessional illness: difficulties common to these and other instruments. Scottish Medical Journal 20(suppl), 33-40, 1975.

Picton, T.W. The P300 wave of the human event-related potential. Journal of Clinical Neurophysiology 9:459-479, 1992.
Picton, T.W.; Hillyard S.A.; Krausz, H.I.; Galambos, R. Human auditory evoked potentials. En:Evaluation of components. EEG Clin Neurophysiol 36: 179-190, 1974.

Pigott, T.; Zohar, J.; Hill, J. y cols. Metergoline block the behavioral and neuroendocrine effects of orally administered m-chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry 29: 418-426, 1991.

Pinel, Ph.: Traité médico-philosophique sur l'alienation mentale. Ant. Brosson, París, 2ªde., 1809.

Pirozzolo, F.; Hansch, E.; Mortimer, J. y cols. Dementia in Parkinson's disease: a neuropsychological analysis. Brain and Cognition 1:71-81, 1982.

Pitman, R. Pierre Janet on obssesive compulsive disorder. Archives of General Psychiatry, 44: 226-232, 1987.

Pitman, R.K. Animal models of compulsive behavior. Biological Psychiatry 26:189-198, 1989.

Pitres, A.; Regis, E. Les obsessions et les impulsions. O Doin, Paris, 1902.

Pivik, R.T.; Broughton, R.J.; Coppola, R. y cols. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. Psychophysiology 30, 547-558, 1993.

Polich, J. P300 in clinical applications: Meaning, method and measurement. American J. EEG Technol 31:210-231, 1991.

Polich, J. On the clinical application of P300 (editorial). Biological Psychiatry 31:647-649, 1992.

Polich, J.; Kok, A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. Biological Psychology 41:103-146, 1995.

Polich, J.; Squire, L.R. P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 86, 408-417, 1993.

Porjesz, B.; Begleiter, H.; Samuelly, I. Cognitive deficits in chronic alcoholics and elderly subjects assessed by evoked brain potentials. Acta Psychiatrica scandinavica. 62(186):15-19, 1980.

Posner, M.I. Petersen, S.E. The attention system of the human brain. Annual Reviews Neuroscience 13, 25-42, 1990.

Posner, M.I..; Raichle, M.E. Images of mind. Nueva York: Scientific American Library, 1994.

Price, L.H.; Goodman, W.K.; Charney, D.S. y cols. Treatment of severe obsessive compulsive disorder with fluvoxamine. American Journal of Psychiatry 144, 1050-1061, 1987.

Prichep, L.S.; Mas, F.; Hollander, E. y cols. Quantitative EEG subtyping of obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res. Neuroimag., 50: 25-32, 1993.

Pritchard, W.S. Psychophysiology of the P300. Psychol. Bull 89:506-540, 1981.

Rabavilas, A.D.; Boulougouris, J.C.; Perissaki, C.; Stefanis, C. The effect of peripheral beta-blockade on psychophysiologic responses in obsessional neurotics. Comprehensive Psychiatry 20, 378-383, 1979.

Rachman, S. Primary obsessional slowness. Behav. Res. Ther. 12:9-18, 1974.

Rachman, S. Obsessive-compulsive checking. Behaviour Research and Therapy 14, 169-277, 1976.

Rachman, S.; Hodgson, R. Obsessions and Compulsions. New Jersey: Prentice-Hall, 1980.

Rado, S. Obsessive behaviour. En American Handbook of Psychiatry. Arieti S(dir). Basic Books, Nueva York, 3324, 1959.

Rado, S.; Monroe, R.R. Obsessive behavior. En: S. Arieth y E.B. Brody (dirs): American Handbook of Psychiatry vol.3, pp. 195-223. 2ªde. Basic Books, Nueva York, 1974.

Rapoport, J.L. Obsessive-Compulsive Disorder in Childhood and adolescents. Washington DC: American Psychiatric Press Incs, 1989a.

Rapoport, J.L. Obsessive-compulsive disorder and basal ganglia disfunction. Psychological Medicine 20: 465-569, 1990.

Rapoport, J.L. Basal ganglia dysfunction as a proposed cause of obsessive-compulsive disorder. En Bernard J. Carroll & James E. Barrett (eds.). Psychopathology and the Brain. Nueva York: Raven Press Ltd., 1991.

Rapoport, J.; Elkkins, R.; Langer, D.H. y cols. Childhood obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 138:1545-1554, 1981.

Rapoport, J.L.; Ryland, D.H.; Kriete, M. Drug treatment of canine acral lick. Arch. Gen. Psychiatry 49: 517-521, 1992.

Rapoport, J.L. y Wise, S.P. Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence for basal ganglia dysfunction. Psychopharmacol Bull 24: 380-384, 1988.

Rassmussen, S.A.; Tsuang, M.T. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 143, 317-322, 1986.

Rassmussen, S.A.; Goodman, W.K.; Woods, S.W. y cols. Effects of yohimbine on obsessive compulsive disorder. Psychopharmacology 93: 308-313, 1987.

Rassmussen, S.; Eisen, J. The epidemology and clinical features of obsessive compulsive disorder. The Psychiatric Clinics of North America 15, 743-758, 1992.

Rauch, S.L.; Jenike, M.A. Neurobiological models of obsessive-compulsive disorder. Psychosomatics 34:20-32, 1993.

Reed, G.F. Obsessional personality disorder and remembering. British Journal of Psychiatry 130:184-185, 1977.

Reed, G.F. The cognitive characteristics of obsessional disorder. En P.A.Magaro (ed.), Cognitive Bases of Mental Disorders. Annual Review of Psychopathology vol. 1. London: sage, 1991.

Rees, S.; den Daas, I.; Foord, S. y cols. Cloning and characterisation of the human $5HT_{5A}$ serotonin receptor. FEBS Lett 355:242-246, 1995.

Rettew, D.C.; Cheslow, D.H.; Rapoport y cols. Neuropsychological test performance in trichotillomania: a further link with obsessive compulsive disorder. Journal of Anxiety Disorders 5:225-235, 1991.

Rey, A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. Archives de Psychologie 112:286-340, 1941.

Rey, A. L'examen Clinique en Psychologie. Paris:presses Universitaires de France, 1970.

Rezai, K.; Andreasen, N.C.; Alliger, R. y cols. The neuropsychology of the prefrontal cortex. Archives in Neurology 50, 636 - 642, 1993.

Rickels, K. Use of anti-anxiety agents in anxious outpatients. Psychopharmacology, 58, 1-17, 1978.

Roberts, A.C.; Robbins, T.W. Everitt, B.J. The effects of intradimensional and extradimensional shifts on visual discrimination learning in humans and non-human primates. Quarterly Journal of Experimental Psychology 40, 321-341, 1988.

Roberts, A.C.; De Salvia, M.A.; Wilkinson, L.S. y cols. 6-hydroxydopamine lesions of the prefrontal cortex enhance performance on an analog of the Wisconsin card sorting test: possible interactions with subcortical dopamine. Journal of Neuroscience 14, 2531-2544, 1994.

Robinson, A.L.; Heaton, R.K.; Lehman, R.A.W.; Stilson, D.W. The utility of the Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. Journal of Consulting and Clinical Psychology 48, 614, 1980.

Robinson, D.; Wu, H.; Munne, R.A. y cols. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 52(5): 393-398, 1995

Rockstroh, B.; Elbert,T.; Cavanan, A.G.M. et al. Slow cortical Potentials and behavior. Munich: Urban & Schwarzenberg, 1989.

Rosse, R.; Fay-McCarthy, M.; Collins, J.P.; Risher-flowers, D. Transient compulsive foraging behavior associated with crack cocaine use. American Journal of Psychiatry 150: 155-156, 1993.

Rossenberg, C.M. Complications of obsessional neurosis. British Journal of Psychiatry, 114, 477-478, 1968.

Roth, R.M.; Baribeau, J. Performance of subclinical compulsive checkers on putative test of frontal and temporal lobe memory functions. J. Nerv. Ment. Dis. 184 (7):411-416, 1996.

Royal College of Physicians. The nomenclature of diseases, 4ªEd. His Majesty's Stationery Office, Londres, 1906.

Rubenstein, C.F.; Peynircioglu, Z.F.; Chambless, D.L.; Pigott, T.A. Memory in sub-clinical obsessive-compulsive checkers. Behavioral Research and Therapy 31:759-765, 1993.

Rubin, R.T.; Ananth, J.; Villanueva-Meyer, J. y cols. Regional 133xenon cerebral blood flow and cerebral 99mTc-HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive disorder before and during treatment. Biological Psychiatry 38(7): 429-437, 1995.

Rubin, RT.; Villanueva-Meyer, J; Ananth., y cols. Regional Xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m HMPAO uptake in unmedicated patients with a obsessive-compulsive disorder and matched control subjects. Arch Gen Psychiatry 49:695-702, 1992.

Ruchkin, D.S.; Howard, L.C.; Johnson, R Jr.; Ritter, W. Working memory and preparation alicit different patterns of slow wave event-related brain potentials. Psychophysiology 32: 399-410, 1995.

Ruchkin, D.S.; Johnson, R.; Grafman, F. y cols. Distinctions and similarities among working memory processes: An event-related potential study. Cognitive Brain Research 1, 53-66, 1992.

Rudin, E. Ein beitrag zur frage der zwangskrankheit insebesondere ihrere hereditaren beziehungen. Archives Psychiatrische Nervenkrankheit, 191: 14-54, 1953.

Rugg, M.D. Cognitive event-related potentials: Intracranial and lesion studies. In Handbook of Neuropsychology, Vol.10, F. Boller y J. Grafman (Eds.), pp. 165-185. Elsevier, Amsterdam, 1995.

Rugg, M.D.; Event-related potentials and the phonological processing of words and non-words. Neuropsychologia 22:435-443, 1988a.

Rugg, M.D. Event-related potentials in phonological matching tasks. Brain and Language 23:225-240, 1988b.

Ruiz-Vargas, J.M. Psicología de la memoria. Alianza editorial. Madrid, 1991.

Saint-Cyr, J.A.; Taylor, A.E.; Nicholson, K. Behaviour and the basal ganglia. Adv. Neurol. 65: 1-28, 1995.

Salzman, L.; Thaler, F.H. Obsessive-compulsive disorders:A review of the literature. Am J Psychiatry 138:286-296, 1991.

Savage, C.R.; Keuthen, N.J.; Jenike, M.A. y cols. Recall and recognition memory in obsessive-compulsive disorder. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 8(1): 99-103, 1996.

Sawle, G.V.; Hymas, N.F.; Lees, A.J.; Frackowiak, R.S.J.: Obsessional slowness. Functional studies with PET. Brain 114:2191-2202, 1991.

Schneider, K. Las personalidades psicopáticas. Científico-médica, Barcelona 104,1950.

Schneider, J.S. Basal ganglia role in behavior: Importance of sensory gating and its relevance to psychiatry. Biological Psychiatry 19: 1693-1709, 1984.

Segalowitz, S.; Barnes, K. The reliability of ERP components in the auditory odd-ball paradigm. Psychophysiology 30, 451-459, 1993.

Seglas,J. des troubles de la function du laugage daus l'onomatomarise. Méd Mod 2:845-847, 1891.

Semelaigne, R. Les pionniers de la psychiatrie francaise (Aprés Pinel-süite) Bailliére et fils, Paris 2.29, 1932.

Semlitsch, H.V.; Anderer, P.; Schuster, P.; Preslich, O. A solution for reliable and valid reduction of ocular artefacts applied to the P300 ERP. Psychophysiology, 23: 695-703, 1986.

Shagass, C.; Roemer, R.A.; Straumanis, J.J.; Josiassenn, R.C. Distinctive somatosensory evoked potential features in Obsessive-Compulsive Disorder. Biol Psychiatry 19: 1507-1523, 1984.

Shallice, T. Specific impairments in planning. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 298:199-209, 1982.

Shallice, T.; Burgess, P.W. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. Brain 114, 727-741, 1991

Shaw, J. Obsessions. J.Ment.Sci., 50, 234-249, 1904.

Schilder, P. The organic background of obsessions and compulsions. Ann J Psychiatry 94: 1397, 1938.

Schwartz, J.M.; Stoessel, P.W.; Baxter, L.R. y cols. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 53(2):109-113, 1996.

Sher, K.; Frost, R.; Kushner, M. y cols. Memory deficits in compulsive checkers: replication and extension in a clinical sample. Behavioral Research and Therapy 27:65-69, 1989.

Sher, K.; Frost, R.; Otto, R. Cognitive deficits in compulsive checkers: an explanatory study. Behavioral Research and Therapy 21:357-363, 1983.

Sher, K.; Mann, B.; Frost, R. Cognitive dysfunction in compulsive checkers: further explorations. Behavior Research and Therapy 22:493-502, 1984.

Simpson, S.; Baldwin, B. Neuropsychiatry and SPECT of an acute obsessive-compulsive syndrome patient. British Journal of Psychiatry 166(3):390-392, 1995.

Simpson, R.; Vaughan, H.G.; Ritter, W. The scalp topography of potentials in auditory and visual Go/NoGo tasks. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 43: 864-875, 1977.

Slater, E.; Roth, M. Clinical Psychiatry, 3ª.de. Bailliere, Tindall and Cassell, Londres, 1969.

Sloan, E.P.; Fenton, G.W.; Satndage, K.P. Anticholinergic drug effects on quantitative electroencephalogram, visual evoked potential and verbal memory. Biological Psychiatry 31: 600-606, 1992.

Smadja, D.; Cabre, P.; Prat, C.; Vernant, J.C. Perte d'auto-activation psychique. Comportements compulsifs d'allure obsessionnelle. Abces toxoplasmiques des noyaux gris centraux. Rev. Neurol. París 151(4): 271-273, 1995.

Smith, M.E.; Halgren, E. Dissociation of recognition memory components following temporal lobe lesions. Journal of Experimental Psychology: General 15:50-60, 1989.

Spielberger, C.D.; Goruch, R.L.; Lushene, R. y cols. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, Calif.: Consulting Psychology Press, 1980.

Spitzer, R.L.; Williams, J.B.W.; Gibbon, M. y cols. Structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). Nueva York: New York Psychiatric Institute. Biometric Research, 1987.

Spruijt, B.M.; Cools, A.R. Dopaminergic modulation of ACTH-induced grooming. European Journal of Pharmacology 120:249-256, 1986.

Stein, D.J.; Shoulberg, N.; Helton, K.; Hollander, E. The neuroethological approach to obsessive-compulsive disorder. Compr. Psychiatry 33:274-281, 1992.

Stuss, D.T.; Benson, D.F. Neuropsychological studies of the frontal lobes. Psychological Bulletin 95, 3-28, 1984.

Stuss, D.T.; Benson, D.F. The frontal lobes. Raven Press, New York, 1986.

Stuss,D.T.; Benson, D.F. The frontal lobes. pp12-39. Raven press, New York, 1987.

Sutton, S.; Braren, M.; Zubin, J.; John, J.R. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science 150: 1187-1188, 1965.

Swedo, S.E.; Rapoport, J.L. Phenomenology and differentical diagnosis of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. In J.L. Rapoport (De..), Obsessive Compulsive Disorder in Children and Adolescents. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1989.

Swedo, S.E.; Rapoport, J.L.; Cheslow, D.L. y cols. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. American Journal of Psychiatry 146:246-249, 1989b.

Swedo, S.E.; Schapiro, M.B.; Grady, C.L. y cols. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obssesive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 46:518-523, 1989.

Swedo, S.; Leonard, H.; Rapoport, J. Childhood obsessive compulsive disorder. The Psychiatric Clinics of North America 15: 767-775, 1992a.

Swedo, S.E.; Pietrini, P.; Leonard, H.L. y cols. Cerebral glucose metabolism in child-hood-onset obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 49: 690-694, 1992b.

Sweeney, J.A.; Palumbo, D.R.; Halper, J.P.; Shear, M.K. Pursuit eye-movement in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res. 42: 1-11, 1992.

Swoboda, K.J.; Jenike, M.A. Frontal abnormalities in a patient with obsessive-compulsive disorder: the role of structural lesions in obsessive-compulsive behavior. Neurology 45(12): 2130-2134, 1995.

Szava, S.; Valdés, P.; Biscay, R. y cols. High resolution quantitative EEG analysis. Brain Topography 6:211-219, 1994.

Talaraich, J.; Bancard, J.; Geiver, S. y cols. The cingulate gyrus and human behavior. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 34:45-52, 1973.

Tallis, F. Memory functioning. En Obsessive Compulsive Disorder. A cognitive and neuropsychological perspective. J.Wiley & sons (eds.) Chichester, England, 1995.

Tallis, F.; de Silva, P. Worry and obsessional symptoms: A correlational analysis. Behaviour Research and Therapy 32: 143-145, 1992.

Tallis, F.; Eysenck, M.W.; Mathews, A. Elevated evidence requirements and worry. Personality and Individual Differences 12: 21-27, 1991.

Taylor, L.B. Psychological assessment of neurosurgical patients. En T. Rasmussen & R. Marino (eds), Functional Neurosurgery. Nueva York: Raven Press, 1979.

Teasdale, J. Learning models of obsessional-compulsive disorder. En Beech, H. (dir.) Obsessional States. Methven, Londres, 1974.

Thompsen. Klinische Beitrage zur lehre von der zwangvorstellungen und verwandten psychischen zustanden. Arch Psychiatrie Nervenkrankneiten 27:329-385, 1895.

Thoren, P.; Asberg, M.; Bertilsson, L. y cols. Clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder II: biochemical aspects. Archives of General Psychiatry 37: 1289-1294, 1980a.

Thoren, P.; Asberg, M.; Cronhom, B. y cols. Clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder I: a controlled clinical trial. Archives of General Psychiatry 37, 1281-1285, 1980b.

Tien, A.Y.; Pearlson, G.D.; Machlin, S.R. y cols. Oculomotor performance in obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry 149: 641-646, 1992.

Traber, J.; Spencer,. D.J.; Glaser, T. Actions of psychoactive drugs on ACTH and novelty-induced behaviour in the rat. Annals of New York Academy of Sciences 525:270-280, 1988.

Trelat. La folie lucide. Delahaye, Paris, 1861.

Trivedi, M.H. Functional neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical Psychiatry 57 (8):26-35, 1996.

Tork, I. Anatomy of the serotoninergic system. En The Neuropharmacology of Serotonin. Whitaker-Azmitia, P.M. y Peroutka S.J., (eds). Annals of New York Academy of Sciences, 600: 9-35, 1990.

Towey, J.; Bruder, G.; Hollander, E. Endogenous Event-Related Potentials in Obsessive-compulsive Disorder. Biological Psychiatry 28: 92-98, 1990.

Towey, J.P.; Tenke, C.E.; Bruder, G.E. y cols. Brain event-related potential correlates of overfocused attention in obsessive-compulsive disorder. Psychophysiology 31: 535-543, 1994.

Tuke, D.H. Imperative ideas. Brain 17:179, 1894.

Upadhyaya, A.K.; Abou-Salehm, M.T.; Wilson, K. y cols. A study of depression in old age using single photon emission computerised tomography. British Journal of Psychiatry 157 (suppl. 9), 76-81, 1990.

Upton, D.; Corcoran, R. The role of the right temporal lobe in card sorting: A case study. Cortex 31, 405-409, 1995.

Vallejo, J. Biología de los trastornos obsesivos. En: Estados obsesivos. J.Vallejo Ruiloba (de). Masson. Barcelona, 1995.

Van der Broek, M.D.; Bradshaw, C.M.; Szabadi, E. Utility of the modified Wisconsin Card Sorting Test in neuropsychological assessmen. British Journal of Clinical Psychology 32, 333-343, 1993.

Vaughan, H.G.; Ritter, W. The sources of the auditory evoked responses recorded from the human scalp. Electroencephalogr clin neurophysiol 28:360-367, 1970.

Veale, D. Classification and treatment of obsessional slowness. British Journal of Psychiatry 162: 198-203, 1993.

Veale, D.M.; Sahakian, B.J.; Owen, A.M.; Marks, I.M (presentado). Cognitive Deficits in Test Sensitive to Frontal Lobe Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. En Tallis,F. Frontal lobe functioning. En Obsessive Compulsive Disorder. A Cognitive and Neuropsychological Perspective. J. Wiley & sons (eds), Chichester, England, 1995.

Verlerger, R.; Heide, W.; Butt, C.; Kömpf, D. Reduction of P3b in patients with temporoparietal lesions. Cognitive Brain Research 2, 103-116, 1994.

War Department. Army Individual Test Battery Manual of Directions and Scoring. Washington D.C.: Adjutant General's Office, 1944.

Waxman, D. A clinical trial of clorimipramine and diacepam in the treatment of phobic and obsessional illnes. Journal of International Medical Research 5, 99- 109, 1977.

Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale: Manual. Nueva York: Psychological Corporation, 1955.
Wechsler, D. WAIS-R Manual. Nueva York: Psychological Corporation, 1981.

Wechsler, D.; Stone, C. Manual for the Wechsler Memory Scale. Nueva York: The Psychological Corporation, 1945.

Weilburg, J.B.; Mesulam, M.M.; Weintraub, S. y cols. Focal striatal abnormalities in a patient with obsessive-compulsive disorder. Arch. Neurol. 46: 233-235, 1989.

Weinberger, D.R.; Berman, K.F.; Zee, R.F. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Archives in General Psychiatry 43:114-124, 1986.

Westphal, K. Über zwangsvortellungen. Arch Psychiatr Nervenkr 8:734-750,1877.

Wexberg, E. Die Grundstörung de Zwangsneurose. Zeitschrift Neurol., 121, 236-257, 1929.

Whitty, C.W.M.; Duffield, J.E.; Tow, P.M. y cols. Anterior cingulectomy in the treatment of mental disease. Lancet 1:457-481, 1952.

Wilhelm, S.; McNally, R.J.; Baer, L.; Florin, I. Directed forgetting in obsessive-compulsive disorder. Beh. Res. Ther. 34(8): 633-641, 1996.

Williams, A.C.; Owen, C.; Heath, D.A. A compulsive movement disorder with cavitation of caudate nucleus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 51: 447-448, 1988.

Willingham, W.W. The organization of emotional behaviour in mice. Journal of Comparative and Physiological Psychology 49:345-348, 1956.

Willianson, P.D.; Allison, T.; Goff, W.R.; Mattson, R.H. Evoked abnormalities in epilepsy: The E-Wave. Electroencephalog Clin Neuropsysiol 42: 729-730,1977.

Winski,R. The mental symptoms associated with 58 cases of cerebral tumor. J Neurol Psychopathol 13: 330-343, 1933.

Winslow, J.; Insel, T. Neurobiology of obsessive compulsive disorder: A possible role for serotonin. The Journal of Clinical Psychiatry 51(8):27-31, 1990.

Wise, S.P.; Rapoport, J.L. Obsessive-compulsive disorder: is it basal ganglia dysfunction? En J.Rapoport (ed.), Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. Washington DC: American Psychiatric Press Inc, 1989.

Wood, C.C.; Wolpaw, J.R. Scalp distribution of human auditory evoked potentials:II. Evidence for multiple sources and involvement of auditory cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 54:25-38, 1982.

Woodruff, R.; Pitts, F.N. Monozygotic twins with obsessional illness. American Journal of Psychiatry, 120: 1075-1080, 1964.

Yadin, E.; Friedman, E.; Bridger, W.H. Spontaneous alternation behavior: An animal model for obsessive-compulsive disorder? Pharmacol. Biochem. Behav., 40:311-315, 1991.

Yamaguchi, S.; Knight, R.T. Anterior and posterior association cortex contributions to the somatosensory P300. The Journal of Neuroscience 11: 2039-2054, 1991.

Yamaguchi, S.; Knight, R.T. Effects of temporal-parietal lesions on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 84:139-148, 1992.

Yaryura-Tobias, J.; Bebirian, R.; Neziroglu, F.; Bhagavan, H. Obsessive-compulsive disorders as a serotoninergic defect. Res. Psychol. Psychiatr. Behav. 2:279-286, 1977.

Yaryura-Tobias, J.A.; Bhagavan, H.N. L-tryptophan in obsessive compulsive disorders. American Journal of Psychiatry 134: 1298-1299, 1977.

Yaryura-Tobias, J.; Neziroglu, F. Obsessive-Compulsive disorders: Pathogenesis-Diagnosis-Treatment. Nueva York: Marcel Dekker Inc, 1983.

Zielinski, C.M.; Taylor, M.A.; Juzwin, K.R. Neuropsychological deficits in obsessive compulsive disorder. Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology 4:110-126, 1991.

Zitrin, C.M.; Klein, D.F.; Woerner, M.G.; Ross, D.C. Treatment of phobias: I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. Archives of General Psychiatry 40, 125-138, 1983.

Zohar, J.; Insel, T.R. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder: Journal of Affective Disorders 13: 193-202, 1987.

Zohar, J.; Insel, T.; Zohar-Kadouch, R. y cols. Serotoninergic responsivity in obsessive compulsive disorder. Effects of chronic clomipramine treatment. Archives of General Psychiatry 45:167-172, 1988.

Zohar, J.; Insel, T.R.; Berman, K.F. y cols. Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: Dissociation of central from peripheral subjective measures. Archives of General Psychiatry 46, 505-510, 1989.

Zohar, J.; Kindler, S. Serotonergic probes in obsessive-compulsive disorder. Eur. Neuropsychopharmacol., 2(3): 276-279, 1992.

Zohar, J.; Klein, E.M.; Mueller, E.A. y cols. 5HT obsessive compulsive disorder and anxiety. Proceedings, American Psychiatric Association, 140th Annual Meeting, Chicago, p. 175, 1987a.

Zohar, J.; Mueller, E.A.; Insel, T.R. y cols. Serotoninergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and healthy controls. Archives of General Psychiatry 44:946-951, 1987b.

Zohar, J.; Murphy, D.; Zohar-Kadouch, R. y cols. Serotonin in obsessive compulsive disorder. En Coccaro, E., y Murphy, D. (dirs.): Serotonin in Major Psychiatric Disorders. APA, Washington, 1990.