ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

María
Tubío Fungueiriño

Tesis doctoral

Modulación emocional de las funciones ejecutivas en el Trastorno Obsesivo Compulsivo

Santiago de Compostela, 2021

Programa de doctorado en Neurociencia y Psicología Clínica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

TESIS DE DOCTORADO

MODULACIÓN EMOCIONAL DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

María Tubío Fungueiriño

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2021

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

D./Dña. **María Tubío Fungueiriño**

Título de la tesis: **Modulación emocional de las funciones ejecutivas en el Trastorno Obsesivo Compulsivo**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En **Santiago de Compostela** , **27 de diciembre de 2021**.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Modulación emocional de las funciones ejecutivas en el Trastorno Obsesivo Compulsivo

D./Dª. María Teresa Carrillo de la Peña (tutora)
D./Dª. Montserrat Fernández Prieto (directora)
D./Dª. Angel Carracedo Álvarez (director)

INFORMA/N:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dª. María Tubío Fungueiriño, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de Monográfica con reproducción de publicaciones, en los que la participación del doctorando/a fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 22 de diciembre de 2021

Fdo. María Teresa Carrillo de la Peña

Fdo. Montserrat Fernández Prieto

Fdo. Angel Carracedo Álvarez

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN ÉTICA DE LA TESIS

MODULACIÓN EMOCIONAL DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

La presente tesis doctoral se ha llevado a cabo bajo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia. El código de registro del proyecto *Análisis masivo de variación genómica funcional en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo* es 2014/456. El Capítulo 1 y el Capítulo 3, realizados en colaboración con la Unidad de Investigación y Clínica del TOC del Departamento de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge, cuentan también con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Bellvitge. Las hojas de información y os consentimientos informados correspondientes aparecen en la sección de anexos.

La autora de la tesis declara no tener conflictos de intereses.

En Santiago de Compostela, 27 de diciembre de 2021

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

Cuando se inició esta tesis, allá por 2017, todo el mundo me decía que el trabajo era enorme, que requería de muchísima dedicación y esfuerzo, que tendría que pelear para poder sostenerla y que tendría que buscar donde no hay para sacarla adelante. Es cierto que no se equivocaban. Pero nadie me dijo que lo más difícil de la tesis sería resumir el cúmulo de sentimientos surgidos estos cuatro años en estas pocas líneas.

Montse, Ángel, gracias. Gracias por haber confiado en mí desde aquella primera reunión. Gracias por toda la ayuda, por todo lo que me habéis enseñado y por todo vuestro esfuerzo. Gracias por haberme acompañado en este maravilloso proceso y por siempre hacer prevalecer la parte humana que rodea a nuestro oficio. No os imagináis el orgullo que es para mí el haber podido culminar mi tesis bajo vuestro paraguas. Maite, gracias por la ayuda, la comprensión y el apoyo en todo momento. Gracias también por haber sido la primera en mostrarme las bondades de la neurociencia.

Gracias a todas las secciones que conforman el GMX: la sección CiMUS, la sección FPGMX, la sección CEGEN y a todas las increíbles personas que componen este grupo tan multidisciplinar y del que tanto, tantísimo, he aprendido y espero no dejar de aprender nunca. Gracias a María A., a Alicia, a Raquel, a Esther, a Almudena, a María G., a Elena, a Sara, a Cristina y a Cata.

A la Dra. Eva Cernadas, que además de conocimientos, comprensión y ayuda, siempre deposita en mí una buena dosis de optimismo, gracias. Todo el equipo del CiTIUS me habéis convertido en una defensora a ultranza del muy prometedor método que es el *machine learning*. Al Dr. Manuel Fernández-Delgado y al Dr. Senén Barro, gracias por vuestro apoyo y ayuda.

Gracias al equipo del otro lado de la *raia*; a la Dra. Sandra Carvalho y al Dr. Jorge Leite; a mis compañeros Alberto y Augusto y a mi compañera Catarina. Especialmente gracias al Dr. Óscar Gonçalves, por haberme mostrado el camino y haber acompañado la presente tesis doctoral.

Con cariño agradezco no sólo la ayuda sino la hospitalidad del Departamento de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge. A la Dra. Pino Alonso, al Dr. Cinto Segalás, a la Dra. Eva Real, a la Dra. Sara Bertolín y al Dr. José Manuel Menchón, gracias.

Me gustaría dar las gracias a todas las personas que decidieron apostar por la ciencia y animarse a participar en esta investigación. Gracias también a quienes me ayudaron a llegar a ellas y ellos, en especial al Dr. Manuel Arrojo y a Ana González y Miguel Ángel Zugaldía, de la Asociación TOC Granada. Agradecerles la labor que ejercen con personas diagnosticadas de TOC y la inmensa apertura y amabilidad para confiar en este proyecto de investigación para sus pacientes, usuarias y usuarios.

Querría dar las gracias también a la Fundación María José Jove. Sin su ayuda y confianza, esta tesis doctoral posiblemente sería sólo un sueño y no la realidad que hoy es.

No quiero olvidarme de todas las personas que me acompañaron en mis diferentes etapas de formación, desde el colegio hasta finalizar mi formación de master y fomentaron en mí el gusto por descubrir e ir más allá de lo que me enseñaban: Juan Rilo, Ana Urbieta, José Manuel Abalo, Concepción Losada, Tino Arce, José Manuel Sabucedo y Fernando Cadaveira. Mención especial para Mauro Fernández y Santiago Galdo, que me acompañaron en mis trabajos de fin de grado y máster, y que sentaron en mí las bases metodológicas que derivaron en poder concluir esta tesis doctoral.

Más allá del valor humano detrás de esta tesis, está lo que se siente. Y, para mí, esta tesis esconde el vértigo de todo el esfuerzo que hay detrás de la defensa de un precioso trabajo y de la ilusión por el momento del cierre. Esta tesis sabe a café de Retrincos, huele a β-mercaptoetanol que alguien haya abierto fuera de la vitrina de gases; suena a Estopa, a alt-j y a The xx; a *You'll never walk alone*, *a safety car*, a *The Office* y a muchas, muchísimas llamadas de *Skype*.

Ahora, en este espacio, me quedan unas líneas para escribir en un cariñoso agradecimiento a mi familia, las personas que me han sostenido en todo este proceso.

Ma y Pa, os agradezco el haber siempre confiado en mí y en Natalia. Os agradezco habernos educado en los valores del esfuerzo, del trabajo, del respeto y de la comprensión. Jamás lograré expresar el orgullo y agradecimiento a que siempre nos hayáis impulsado y ayudado a conseguir lo que nos propusiésemos. Gracias por ser nuestras bases. Isa y Nolo, os agradezco muchísimo toda la ayuda, los ánimos y el haber estado siempre ahí.

Y a mis dos personas, agradeceros el que ambas hayáis sido mi faro para no perderme en este proceso.

Na, gracias por bajarme a la tierra, por entenderme y por saber leer tan bien los momentos en los que el trabajo tras estas páginas se me caía encima. Gracias por toda tu ayuda, por escucharme, por darme esas valiosísimas opiniones que siempre tienes y por ser la mejor compi de inglés. Por esto y por todo, gracias infinitas.

Anxo, gracias por haber sabido reconocer mis inquietudes y por tener siempre las respuestas y la perspectiva más amable. Gracias por haber celebrado cada pequeño triunfo de una forma inmensa y, sobre todo, por haberme aupado en los bajones más bajos. Por ti esta tesis también suena a *funky,* a NBA*,* al *facun* y a Estaca de Bares.

Finalmente, mis últimas líneas son para agradecer a todas las mujeres que abrieron el camino para que hoy esta tesis doctoral pueda existir: Muriel Deutsch Lezak, Ada Loveace, Marian Diamond y Brenda Milner.

Porque la ciencia siempre será femenina.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Pero la humanidad también necesita soñadores, para quienes el desarrollo desinteresado de una pasión sea tan cautivante que les resulte imposible dedicar su atención a su propio beneficio material. Sin duda, estos soñadores no merecen la riqueza, porque no lo desean. Aun así, una sociedad bien organizada debe garantizar a tales trabajadores los medios para llevar a cabo su labor con eficacia, en una vida libre de cuidados materiales y libremente consagrada a la investigación.

Marie Curie

Mis investigaciones han demostrado que, cuando las emociones son expresadas, todos los sistemas son unificados y forman un todo. Cuando reprimimos nuestras emociones, las negamos, nuestro sistema se bloquea y nos paraliza de sentir vitalidad.

Candace Pert

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMEN

El funcionamiento ejecutivo (FE) es un área clave en el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). Algunas alteraciones en las FE han sido propuestas como endofenotipos del TOC. Déficits organizativos o de memoria han sido reportados en la presente tesis doctoral como funciones afectadas en el TOC. Además, se ha conseguido establecer que la memoria de trabajo es un predictor de la respuesta al tratamiento farmacológico en TOC en conjunto con las características clínicas. Déficits en inhibición, en flexibilización de conductas y en memoria de trabajo son tres FE que se han reportado como afectadas en el TOC. Uno de los objetivos de esta tesis ha sido detectar las potenciales modulaciones que estas FE podían sufrir por parte de las emociones. Los resultados no reflejan una clara intervención de las emociones, pero se han reportado efectos de facilitación de las FE. Dado el contexto pandémico de COVID-19 pretendemos detectar, mediante el uso de modelos de aprendizaje automático, pacientes de TOC con una alta fiabilidad de empeorar sus síntomas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE

GLOSARIO DE TÉRMINOS **1**

1. INTRODUCCIÓN **3**

1.1. SUBTIPOS SINTOMÁTICOS 4
1.2. EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO A LO LARGO DE LA HISTORIA DEL DSM. 4
1.3. EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA 7
1.4. ETIOLOGÍA DEL TOC 8
1.4.1. Modelos psicológicos 8
1.4.2. Factores genéticos 9
1.4.3. Factores ambientales 10
1.4.4. Modelos biológicos 10
1.5. TRATAMIENTO DEL TOC 11
1.6. FUNCIONES EJECUTIVAS EN EL TOC 12
1.6.1. Control inhibitorio 14
1.6.2. Flexibilidad cognitiva 15
1.6.3. Memoria de trabajo 16
1.7. FUNCIONES EJECUTIVAS Y EMOCIONES 17
1.8. ¿POR QUÉ EXISTE ESTA FALTA DE CONSENSO EN LOS RESULTADOS? 21

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS **23**

3. CAPÍTULO 1: EJECUCIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y PREDICTORES DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL TOC **25**

3.1. OBJETIVO GENERAL 25
3.2. MATERIAL Y MÉTODO GENERAL 26
3.2.1. Muestra 26
3.2.2. Evaluación de la sintomatología obsesivo-compulsiva 26
3.2.3. Evaluación de la sintomatología emocional 27
3.2.4. Evaluación neuropsicológica 27
3.3. ESTUDIO 1. EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA DE LAS ALTERACIONES EJECUTIVAS PRESENTES EN EL TOC 28
3.3.1. Objetivo 28
3.3.2. Material y método 28
3.3.3. Resultados 29
3.3.4. Discusión 30
3.3.5. Conclusiones 33
3.4. ESTUDIO 2. PREDICTORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TOC 33
3.4.1. Objetivo 33
3.4.2. Material y método 34
3.4.3. Resultados 36
3.4.4. Discusión 39

3.4.5. Conclusiones 42

4. CAPÍTULO 2: ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TOC EN DIFERENTES CONTEXTOS EMOCIONALES **43**

4.1. OBJETIVO GENERAL **44**

4.2. MATERIAL Y MÉTODO GENERAL **45**

4.2.1. Muestra 45
4.2.2. Evaluación de la sintomatología emocional 46
4.2.3. Evaluación del grado de afectividad 46
4.2.4. Evaluación de la sintomatología obsesivo-compulsiva 46
4.2.5. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en contextos emocionales. 47
4.3. ESTUDIO 1. MODULACIÓN EMOCIONAL DEL CONTROL INHIBITORIO EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO 47
4.3.1. Objetivo 48
4.3.2. Material y método 48
4.3.3. Resultados 51
4.3.4. Discusión 54
4.3.5. Conclusiones 57
4.4. ESTUDIO 2. MODULACIÓN EMOCIONAL DE LA FLEXIBILIDAD COGNITIVA EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO 57
4.4.1. Objetivo 59
4.4.2. Material y método 59
4.4.3. Resultados 62
4.4.4. Discusión 65
4.4.5. Conclusiones 68
4.5. ESTUDIO 3. MODULACIÓN EMOCIONAL DE LA MEMORIA DE TRABAJO EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO 68
4.5.1. Objetivo 69
4.5.2. Material y método 70
4.5.3. Resultados 72
4.5.4. Discusión 76
4.5.5. Conclusiones 79

5. CAPÍTULO 3. PREDICCIÓN DEL IMPACTO CLÍNICO DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN TOC USANDO TÉCNICAS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO **80**

5.1. OBJETIVO 82
5.2. MATERIAL Y MÉTODO 82
5.2.1. Participantes 82
5.2.2. Cuestionarios 84
5.2.3. Técnicas de *machine learning* o aprendizaje automático 85
5.2.4. Estimación de la precisión de los modelos 87

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3. RESULTADOS 89
5.3.1. Características sociodemográficas y clínicas 89
5.3.2. Predicción de los síntomas en base a análisis de regresión. 89
5.3.3. Predicción de síntomas basados en análisis de clasificación. 93
5.3.4. Re-análisis utilizando las variables más relevantes en cada salida 94
5.4. DISCUSIÓN 96
5.5. CONCLUSIONES 99
6. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS **101**
7. CONCLUSIONES **105**
8. BIBLIOGRAFÍA **107**
9. ANEXOS **135**
10. LISTADO DE PUBLICACIONES DEL EJEMPLAR DE LA TESIS **163**
11. LISTAS DE VERIFICACIÓN **167**

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Los acrónimos que se han empleado en la presente tesis doctoral han sido, por lo general, los correspondientes a la nomenclatura del término en su lengua original. El objetivo de mantenerlos de esta forma es el asegurar una comprensión universal del término, dado su uso mayoritario en la literatura científica.

El término "subtest" se ha usado como indicativo de las distintas sub-pruebas que se realizan en el mismo instrumento de evaluación.

ANOVA: Analysis of variance

APA: American Psychiatric Association

APS: Antipsicótico (neuroléptico)

BDI-II: Beck Depression Inventory-II

Combi IRS+APS: Terapia combinada de IRS y antipsicótico

Combi IRS+ISRS: Terapia combinada de IRS e ISRS

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th edition

GWAS: *Genome Wide Association Study*, Estudio de Asociación del Genoma Completo

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale

IAPS: International Affective Picture System

IC: Intervalo de Confianza

IRS: Inhibidor de la Recaptación de Serotonina (clomipramina)

ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina

LDA: Linear Discriminant Analysis

LM: Linear Regression Model

MAE: Mean Absolut Error

Mono IRS: Monoterapia con IRS (clomipramina)

Mono ISRS: Monoterapia con ISRS

p: estadístico de significación *p*

PANAS: Positive Affect and Negative Affect Schedule

R: Coeficiente de correlación de Fisher

RBF: Radial Basis Function

RMSE: Root Mean Squared Error

ROCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test

STAI: State-Trait Anxiety Scale

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

SVM: Support Vector Machine
SVR: Support Vector Regressor
t: Prueba *t* de Student
TCC: Terapia Cognitivo-Conductual
TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo
U: prueba de la U de Mann-Whitney
W: Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon
WAIS-IV: Wechsler Adults Intelligence Scale-IV
χ^2: Prueba del χ^2 de Pearson
Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1. INTRODUCCIÓN

Parte del contenido del presente capítulo ha sido publicado como Tubío Fungueiriño, M.[1], Fernández Prieto, M.[2], Carvalho, S.[3], Leite, J.[4], Carracedo, Á.[5], & Gonçalves, Ó. F.[3] (2020). Executive impairments in Obsessive Compulsive Disorder: A systematic review with emotional and non-emotional paradigms. *Psicothema*, *32*(1), 24–32. https://doi.org/10.7334/psicothema2019.187

1. Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España
2. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España
3. University of Minho, Braga, Portugal
4. Universidade Portucalense, Porto, Portugal
5. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX), Santiago de Compostela, España

El Trastorno Obsesivo Compulsivo es un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por la presencia de dos síntomas predominantes: las obsesiones (síntoma cognitivo) y las compulsiones (síntoma conductual), los cuales causan un importante y significativo grado de interferencia en la vida de las personas afectadas por este trastorno (*American Psychiatric Association* [APA], 2013).

En el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales, en su quinta edición (DSM-5, APA, 2013) se definen las obsesiones como pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que aparecen de forma intrusiva y estereotipada, y que pueden generar un cuadro de ansiedad o un malestar clínicamente significativo. Además, a la vez que se presentan en la mente de la persona, las obsesiones llevan asociada la característica de un cierto grado de resistencia a sufrirlas por parte de la persona con diagnóstico de TOC (generalmente sin éxito) con la finalidad de eliminar esos pensamientos, imágenes o impulsos. Por otro lado, las compulsiones se definen como comportamientos manifiestos o actos mentales de carácter repetitivo y estereotipado, que la persona afectada se ve casi "obligada" a realizar como respuesta a una obsesión. El objetivo de las compulsiones es el de prevenir o reducir el malestar que las compulsiones generan. Con frecuencia, las personas diagnosticadas de TOC reconocen que las conductas compulsivas que cometen no tienen sentido o eficacia, con lo cual, intentan resistirse también a la comisión de las mismas (APA, 2013).

El TOC es un trastorno que provoca una elevada interferencia en la vida de quienes lo padecen. Las personas diagnosticadas de TOC invierten importantes partes de su tiempo en las ritualizaciones dirigidas a disminuir el malestar de las cogniciones obsesivas, con el consiguiente descenso en su calidad de vida personal, laboral, académica y social (APA, 2013).

Con la publicación del DSM-5 se ha otorgado a este trastorno una entidad de mayor relevancia, dado que ha pasado de ocupar un puesto como entidad nosológica dentro de

los Trastornos de Ansiedad (DSM-IV-TR [APA, 2001]) a poseer una categoría diagnóstica propia en el DSM-5. El capítulo titulado *Trastorno obsesivo compulsivo y trastornos relacionados* refleja la importancia de esta patología, categorizando trastornos que implican en la mayoría de los casos un déficit inhibitorio.

1.1. SUBTIPOS SINTOMÁTICOS

El Trastorno Obsesivo Compulsivo es una patología altamente heterogénea debido a la vasta cantidad de subdimensiones sintomáticas que pueden presentar aquellas personas que sufren este trastorno (Abramovitch et al., 2013). La clasificación sintomatológica más ampliamente utilizada es la que se recoge en la *Escala dimensional de obsesiones y compulsiones de Yale-Brown* (*Dimensional Yale-Brown Obssesive Scale*, DY-BOCS) (Rosario-Campos et al., 2007), que recoge subtipos sintomatológicos relacionados con daños o agresiones físicas, síntomas de temática sexual o religiosa, síntomas relacionados con el orden y la simetría, síntomas relacionados con la limpieza y síntomas relativos a la acumulación.

1.2. EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO A LO LARGO DE LA HISTORIA DEL DSM.

En la actualidad conocemos como Trastorno Obsesivo Compulsivo lo que era etiquetado en el DSM-I (APA, 1952) como una Reacción Obsesiva Compulsiva. Esta se encuadraba dentro de un capítulo titulado *Trastornos Psiconeuróticos*. El término acuñado por Freud recogía una serie de trastornos psicogénicos o de los que se desconocía una causa tangible o un cambio estructural claro. En esta clasificación, y acompañando a la reacción obsesiva compulsiva, se encontraban la reacción de ansiedad, la reacción disociativa, la reacción de conversión, la reacción fóbica, la reacción depresiva y otras reacciones de dudosa causalidad no clasificables dentro de las etiquetas previas. En 1952, la llamada Reacción obsesiva compulsiva se caracterizaba por la presencia de una reacción de ansiedad ligada a la persistencia de ideas indeseables e impulsos de realizar actos repetitivos que podían resultar mórbidos para quienes padecían estos síntomas. Orientándose ya a una de las premisas del trastorno como es la ego-distonía de los síntomas, en el DSM-I se recogía el hecho de que la persona afectada por el trastorno podría considerar tales síntomas como irrazonables, pero a pesar de ello le resultaría imposible resistir el impulso de llevar a cabo sus rituales, todos ellos especificados en el momento del diagnóstico: reacción de contar, tocar, lavarse las manos, etc. A modo de curiosidad, en esta categoría se incluían también muchos casos anteriormente clasificados como psicastenia.

Años más tarde, encontramos la Neurosis Obsesiva Compulsiva en el capítulo IV del DSM-II (APA, 1968). Los llamados Trastornos Psiconeuróticos en el DSM-I pasaban a denominarse Neurosis, englobando todos los trastornos citados en el DSM-I (etiquetados como neurosis y no como reacciones) y a los que se sumaba la Neurastenia o Neurosis neurasténica, la Neurosis o Síndrome de despersonalización y las Neurosis hipocondriacas. La principal diferencia es la evolución del término "reacción" a "neurosis", así como la agrupación de las neurosis de conversión y disociación bajo la etiqueta "neurosis histéricas". La caracterización de la Neurosis obsesiva compulsiva también evolucionaba y cada vez se asemejaba más a la concebida en la actualidad. En el DSM-II, las neurosis obsesivas se definían como un trastorno que se caracterizaba por la intrusión de pensamientos, ideas y/o impulsos indeseados, persistentes e imposibles de evitar. Dichos pensamientos podían consistir en simples palabras o ideas, rumiaciones o

series de pensamientos que la persona afectada por el trastorno generalmente percibe sin sentido. Las acciones por otro lado podían variar de simples movimientos a complejos rituales. La ansiedad y la angustia solían ser síntomas distintivos de la patología, bien porque la persona afectada por el trastorno no podía controlar su ritual compulsivo o por la preocupación de no poder completarlo por sí misma. Destacaba en esta concepción del trastorno la amplia influencia de la corriente psicoanalítica, que se vería anulada con la publicación de la siguiente edición del manual.

La publicación del DSM-III (APA, 1980) supone una evolución de las neurosis y psiconeurosis. El principal motor de cambio fue la imposibilidad en aquel momento de alcanzar un consenso a la hora de definir una "Neurosis". Originariamente, el término fue concebido para ejercer un doble papel que por un lado fuese descriptivo y, por otro, sirviese para indicar el proceso etiológico. La superación de la corriente psicoanalítica y la aparición de nuevos paradigmas y escuelas psicológicas hizo que el concepto acuñado por Freud desapareciese. El DSM-III, poniendo su lupa en la Clasificación internacional de enfermedades, CIE-10 (World Health Organization, 1978) reflejaba ya el ambiente de cambio y modernización que los diagnósticos de salud mental requerían. Las Trastornos neuróticos pasaron a formar parte de la categoría diagnóstica de Trastornos de Ansiedad.

En esta edición de 1980, los Trastornos de Ansiedad se dividían a su vez en Trastornos fóbicos (las anteriormente llamadas Neurosis Fóbicas), los Estados de ansiedad (anteriormente llamadas Neurosis Ansiosas) y el Trastorno por Estrés Post-traumático. En el DSM-III se estableció el nombre del trastorno tal y como lo conocemos hoy en día. El Trastorno Obsesivo Compulsivo fue clasificado dentro de los subtipos del Trastorno de Ansiedad, junto con el Trastorno de Pánico y el Trastorno de Ansiedad Generalizada.

La publicación del DSM-III ofrecía una definición del Trastorno Obsesivo Compulsivo mucho más pareja a la sostenida en la actualidad, además de mucho más completa y más dirigida a un diagnóstico diferenciado y completo del trastorno. Se identificaba como característica central del TOC la presencia de obsesiones o compulsiones, cuyas definiciones poco diferían de las ofrecidas en versiones anteriores del DSM. Dentro de las obsesiones se destacaba su carácter intrusivo, recurrente, persistente, involuntario y ego-distónico, así como se volvía a referenciar la intención de resistencia a las mismas. Esto es lo que define el carácter de conciencia o insight de las personas afectadas por el TOC, quienes son conscientes de lo que les está ocurriendo. En las compulsiones se destacaba también el hecho de ser recurrentes y estereotipadas, así como que la persona afectada por el trastorno sabe que su acción carece de sentido. Las compulsiones no se realizan como un fin en sí mismo, su ejecución no produce placer en quien la ejerce, sino que se llevan a cabo con la finalidad de eliminar un malestar presente y/o futuro.

Resumiendo todo lo anteriormente dicho, el perfil de una persona diagnosticada de Trastorno Obsesivo Compulsivo es el de una persona consciente tanto de la presentación de pensamientos, imágenes o ideas intrusivas (que desea evitar) como de la urgencia de ejercer (y a su vez de evitar) determinadas acciones carentes de sentido para sí misma, pero que le son necesarias para eliminar el estado de ansiedad derivada del intento de resistir las compulsiones.

El hecho de que la Asociación Americana de Psiquiatría editase el DSM-III como modo de realizar diagnósticos más precisos en salud mental, hizo que ofreciese información complementaria más allá de la propia definición del trastorno. En el momento de su publicación, el Trastorno Obsesivo Compulsivo ya se presentaba como

un trastorno crónico pero flexible, con posibles aumentos y/o descensos de la sintomatología presentada. Se destacaba su mayor prevalencia de inicio en adolescencia y adultez temprana, así como el hecho de ser un trastorno que provocaba un deterioro moderado a severo, con una alta tasa de incapacitación por llegar a ocupar la mayor parte de la vida diaria de quienes lo padecían. En el momento de publicación del DSM-III, las posibles complicaciones que podía presentar el trastorno eran el de Depresión mayor y el abuso de alcohol y ansiolíticos. Todavía no se conocían factores predisponentes, se recogía una presencia igualitaria del trastorno por sexos y la prevalencia del diagnóstico era nimia. En muchos casos, el propio contenido de las obsesiones y que la persona afectada por el trastorno fuese consciente de las mismas hacía que la sensación de vergüenza causada en la persona la lleve a optar por no buscar la ayuda que necesita. Esa es, quizás, la principal causa de que el TOC, incluso en la actualidad, casi siempre esté infradiagnosticado.

Así mismo, la plena consciencia de la persona afectada por el trastorno sobre qué le está ocurriendo, así como la intención de evitar tanto las obsesiones como las compulsiones hacía que el diagnóstico diferencial no fuese complejo. El hecho de que los actos compulsivos no fuesen acompañados de placer por su ejecución establecía un diagnóstico diferencial con conductas abusivas como las Parafilias, el juego o el alcoholismo. Pensamientos ego-sintónicos, aunque recurrentes y continuos, establecen el diagnóstico diferencial con las obsesiones del TOC, caracterizadas por su ego-distonía.

Los criterios diagnósticos propuestos por el DSM-III para el Trastorno Obsesivo Compulsivo requerían la presencia de obsesiones y/o compulsiones que debían causar un nivel significativo de angustia o ansiedad en la persona afectada por el trastorno o que provocasen interferencia con su funcionamiento social o laboral. Así mismo, el trastorno no podría deberse a otras enfermedades mentales tales como Trastorno de Tourette, Esquizofrenia, Depresión Mayor o cualquier trastorno mental orgánico.

La concepción del Trastorno Obsesivo Compulsivo apenas varió en la publicación de la revisión del DSM-III, el DSM-III-R (APA, 1990). La principal diferencia radicaba en la concepción del trastorno no como algo aislado y de escasa presencia en la población. En esta etapa ya se había descubierto que no se trataba de un trastorno con escasa prevalencia, sino que estudios comunitarios ya reflejaban la existencia de formas leves de la enfermedad con mayor frecuencia de la conocida dentro de la población general.

La siguiente edición del manual diagnóstico, el DSM-IV (APA, 1995), así como su consecuente revisión (DSM-IV-TR [APA, 2001]) siguió fiel a la inclusión del Trastorno Obsesivo Compulsivo dentro de los Trastornos de Ansiedad, basándose en que es esta reacción la principalmente presentada por las personas afectadas de TOC, tanto debidas a las obsesiones como a las compulsiones.

Una novedad introducida en esta nueva edición es el establecimiento de un criterio temporal (mínimo de una hora al día dedicada a las obsesiones y/o compulsiones) que debía cumplir cada paciente para que se realizase el diagnóstico.

Así mismo, destaca la concepción de las compulsiones en el DSM-IV no sólo como conductas manifiestas, sino también como actos mentales que permitan al paciente neutralizar la ansiedad causada por las obsesiones, así como la tensión generada por la impulsividad que requiere realizar la compulsión. Así mismo, el DSM-IV incluye un importante especificador, como es el grado de insight o conciencia de enfermedad que tiene la persona afectada por el trastorno en el episodio que está sufriendo, el cual puede variar dentro de un amplio rango de situaciones y circunstancias. Un ejemplo es aquella persona que cree irracional, ante su terapeuta, que pueda contraer alguna enfermedad no

contagiosa de algún lugar del mundo diferente a aquel en que vive y por el contrario creer, al pasar cerca de un hospital, que pueda existir esa posibilidad.

La actual versión del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, el DSM-5 (APA, 2013), circunscribe el TOC a una categoría homónima de nueva creación, basada en la presencia de impulsividad y déficits de inhibición de respuestas. El capítulo titulado Trastorno Obsesivo Compulsivo y Trastornos Relacionados refleja la importancia de las compulsiones o síntoma comportamental, rematando con la hegemonía del síntoma cognitivo. Así mismo, en este capítulo encontramos otras patologías cuyo nexo común es el déficit inhibitorio. En esta nueva versión del DSM, el diagnóstico de TOC continúa la especificación del nivel de conciencia de enfermedad, ahora conocido como introspección, en tres niveles: introspección buena o aceptable (cree que el contenido de sus obsesiones y compulsiones son poco ciertas o inciertas), con poca introspección (las creencias son clara o probablemente ciertas o inciertas) y con ausencia de introspección/con creencias delirantes (absoluto convencimiento de que las creencias son ciertas). También se introduce en el diagnóstico la especificación de presencia de historial pasado o reciente de tics.

Tabla 1. Evolución de la clasificación del Trastorno Obsesivo Compulsivo.

VERSIÓN	CAPÍTULO	CLASIFICACIÓN DE LA PATOLOGÍA
DSM-I (1952)	*Trastornos psiconeuróticos*	Reacción obsesivo-compulsiva
DSM-II (1968)	*Neurosis*	Neurosis obsesivo-compulsiva
DSM-III (1980) **DSM-III-R (1990)**	*Trastornos por ansiedad (o neurosis fóbicas y de ansiedad)*	Trastorno Obsesivo Compulsivo (o neurosis obsesivo-compulsiva)
DSM-IV (1995) **DSM-IV-TR (2001)**	*Trastornos de Ansiedad*	Trastorno Obsesivo Compulsivo.
DSM-5 (2013)	*Trastorno Obsesivo Compulsivo y trastornos relacionados*	Trastorno Obsesivo Compulsivo.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

El Trastorno Obsesivo Compulsivo es una patología con una incidencia de difícil valoración. Los datos muestran una presencia de la patología entre el 2% y el 4% de la población (Geller, 2006; APA, 2013; Baxter et al., 2014), aunque suele variar incluso desde el 0.7% (Adam et al., 2012). Así mismo, la incidencia del TOC podría ser mayor incluso del 4%, dado que existe una predominancia a la negación sintomática que dificulta la posibilidad de diagnosticar la patología (Pauls et al., 2014). Además, se une la existencia de grandes diferencias territoriales, desde el 2% en lugares como el oeste de Europa o el este de Asia, hasta alcanzar un 7-7.5% en Israel y Francia respectivamente (Baxter et al., 2014).

A pesar de que la edad media de presentación del TOC se sitúa en torno a los 19.5 años (Ruscio et al., 2010), existen dos momentos predominantes en los que puede iniciarse el TOC: una primera etapa entre los 7.5 y los 12.5 años y una segunda etapa circunscrita a los primeros años de la edad adulta.

En población infanto-juvenil, existe un ligero predominio de diagnóstico del trastorno en niños frente a niñas, con una ratio de 3:2 (Geller, 2006), presentándose de

forma ya equitativa cuando la edad de inicio se circunscribe al inicio en la edad adulta (Ruscio et al., 2010; Boileau, 2011).

Así mismo, una cuarta parte de los hombres diagnosticados de TOC presentan una edad de inicio previa a los 10 años, mientras que en el caso de las niñas el mayor cúmulo de diagnósticos se producen ya en la adolescencia (Ruscio et al., 2010). En ambos casos se debe sumar un retraso en el diagnóstico que ronda los 2.5 años desde el momento de inicio de los síntomas (Geller et al., 1998).

En España, un estudio epidemiológico llevado a cabo por Canals y colaboradores (2012) en población infanto-juvenil, reportó que la población de 8 a 12 años presenta una prevalencia del 1.8% de la patología, sin diferencias entre sexo o nivel educativo.

A pesar de ser un trastorno con un diagnóstico igualitario, la literatura ha reflejado diferencias en función del sexo en la expresión de los diferentes subtipos sintomatológicos (Labad et al., 2008; Mathis et al., 2011). Se ha encontrado que las obsesiones y compulsiones de contenido sexual y/o religioso tienen una mayor presencia en hombres, mientras que aquellas relacionadas con la contaminación y la limpieza son más destacables en mujeres (Labad et al., 2008).

1.4. ETIOLOGÍA DEL TOC

La casuística del Trastorno Obsesivo Compulsivo todavía no está clara. Existen determinados indicios que pueden asociarse con el desarrollo del trastorno, pero lo cierto es que la causa no es sencilla ni única. Se han estudiado varias causas de la etiología y mantenimiento del TOC a través de múltiples modelos, sin llegar a un consenso.

1.4.1. Modelos psicológicos

A continuación, se exponen los dos tipos de modelos psicológicos que permitirían explicar la etiología del TOC.

1.4.1.1.Modelos de aprendizaje.

La teoría propuesta por Mowrer (1939), afirma que las compulsiones son respuestas de escape o evitación que se ven reforzadas por la consecuente reducción de la ansiedad inicial. Rachmann (1977) refuta este modelo sosteniendo la idea de un mecanismo de aprendizaje social que, según las circunstancias, permite la creación de obsesiones y/o compulsiones.

1.4.1.2.Modelos cognitivos

El campo de la psicología cognitiva es el más fructífero en la aportación de modelos que sostienen la génesis y el mantenimiento del TOC. A pesar de que diversos autores (Carr, 1974; McFall y Wollersheim, 1979) han enunciado sus modelos etiológicos del TOC, el modelo que goza de mayor reconocimiento es el Modelo de Salkovskis (1985) que se recoge en la Figura 1. Este modelo se sostiene en que cualquier pensamiento, con la implicación de una alta responsabilidad y significado personal (la propia necesidad de evitar un pensamiento horrible cuyo suceso sería responsabilidad del individuo), es susceptible de convertirse en una obsesión. Esto derivaría en la necesidad de estrategias de neutralización útiles para la eliminación de dicho pensamiento. Según el modelo, el concepto central del modelo es la valoración y creencia de responsabilidad, algo único y específico del TOC y que da lugar a los síntomas.

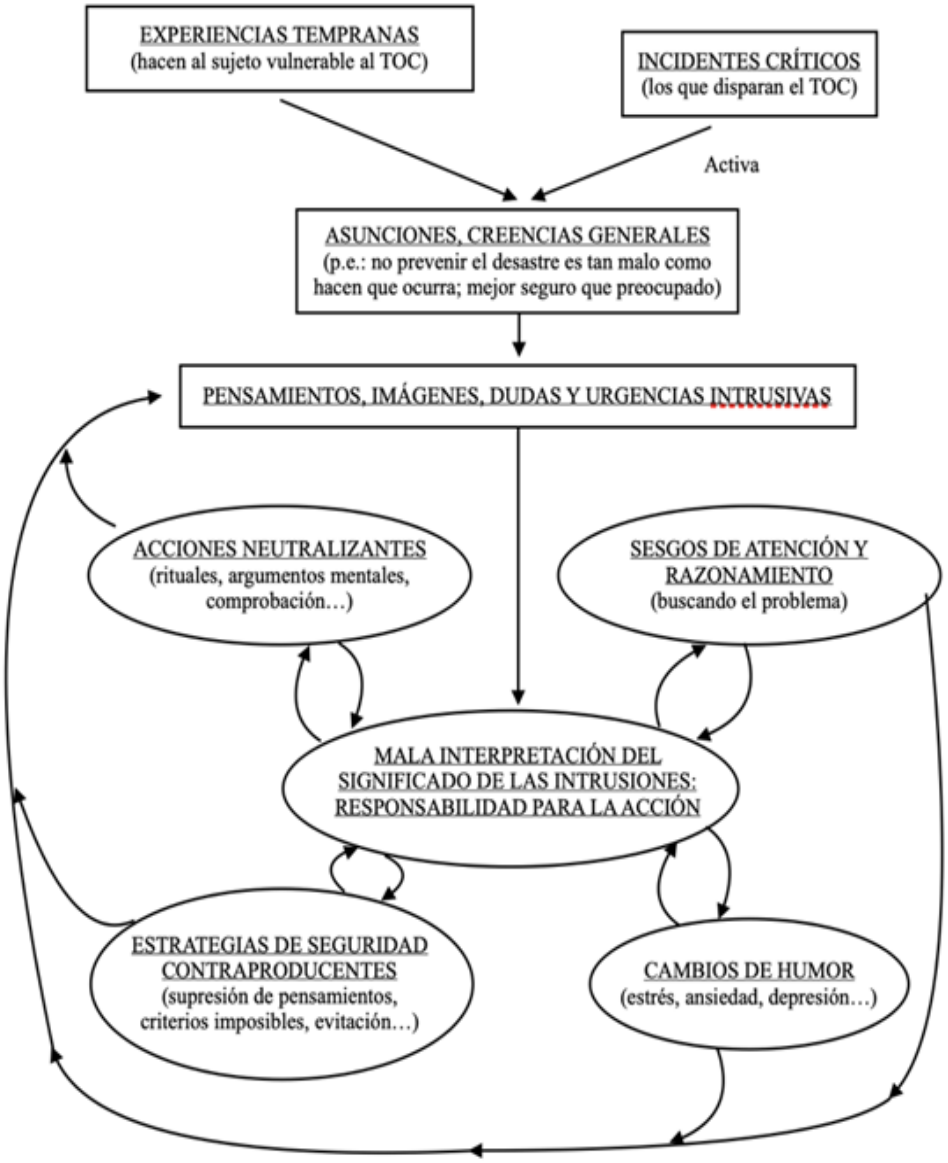


Figura 1. Modelo de Salkovskis. Adaptado de Salkovskis et al. (2000) con permiso de reproducción (Anexo I)

1.4.2. Factores genéticos

Los estudios genéticos llevados a cabo en el área del TOC han apuntado a que se trata de un trastorno heredable (Davis, 2009; Pauls, 2010; Burton et al., 2018). Sin embargo, se han identificado un menor número de genes de susceptibilidad que en otras patologías complejas. Se han llevado a cabo diversos abordajes para tratar de descifrar la base genética del TOC, cubriendo no sólo variación común (SNPs) y mutaciones puntuales raras, sino también diversos tipos de variación estructural. Se ha reportado que familiares de personas con un TOC de inicio temprano tienen una mayor probabilidad de padecer el trastorno que en casos de inicios tardíos (Pauls et al., 2014). Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han reportado la existencia de genes asociados con los subtipos de TOC de acumulación y el subtipo agresivo, además de diferentes vías o procesos biológicos que subyacen al resto de subtipos (Alemany-Navarro et al., 2020). Además, tanto los estudios de gemelos como los estudios de asociación de genoma

completo (GWAS) demuestran la existencia de un componente genético que se asocia a una vulnerabilidad causada por factores ambientales predisponentes (Davis et al., 2013).

1.4.3. Factores ambientales

Existen múltiples causas ambientales que pueden provocar un despunte del TOC. Una revisión sistemática llevada a cabo por Brander y colaboradores (2016) recoge los factores ambientales principales que se han estudiado en relación con el Trastorno Obsesivo Compulsivo.

1.4.3.1.Factores de riesgo perinatales

Existen múltiples complicaciones perinatales que pueden estar asociadas al desarrollo de TOC, como un peso demasiado alto o demasiado bajo en el nacimiento o el uso de fórceps. Así mismo, una elevada edad parental (sobre todo en el caso de la madre) y el orden de nacimiento entre los hermanos puede estar también asociados como un factor predisponente del TOC.

1.4.3.2.Factores del ciclo reproductivo

Varios eventos del ciclo reproductivo como la menarquia, embarazo, la etapa de postparto, la menopausia o una situación de aborto espontáneo pueden resultar factores de riesgo para el TOC en el caso de mujeres.

1.4.3.3.Estilos de crianza parental

Determinados estilos parentales como las crianzas sobreprotectoras o de rechazo parental actúan como factores de riesgo en el trastorno. Así mismo, el cuidado parental, la cohesión y la intimidad familiar podrían ejercer como factores de protección frente al Trastorno Obsesivo Compulsivo.

1.4.3.4.Sucesos vitales traumáticos

Determinados sucesos traumáticos en las etapas del desarrollo y/o sucesos vitales estresantes podrían ejercer un papel predisponente en el padecimiento de TOC.

1.4.3.5.Otros factores predisponentes

Existen determinados factores biológicos como infecciones (recogidas en el siguiente apartado) o daño cerebral que pueden causar predisposición a la enfermedad.

1.4.4. Modelos biológicos

1.4.4.1.Respuesta pediátrica autoinmune

A partir de 1995 se registraron casos de inicio de TOC comórbido con Trastorno de tics que presentaron historial de infección por estreptococos β-hemolítico del grupo A, circunstancia que se asoció a la etiología del trastorno. Con ello se estableció el término PANDAS, las siglas en inglés de Trastornos Neuropsiquiátricos Autoinmunes Pediátricos Asociados con Infecciones por Estreptococo (Allen et al., 1995), con una serie de criterios diagnósticos originados tras la respuesta autoinmune a la infección por estreptococo β-hemolítico del grupo A.

1.4.4.2.Déficit en la vía de neurotransmisión de la serotonina

Se ha reportado la existencia de una posible descompensación en vías serotoninérgicas del cerebro como origen del TOC. Esta fue una idea propuesta a raíz de la respuesta al tratamiento con clomipramina (Thorén et al., 1980). La hipótesis fue descartada dado que no todas las personas con diagnóstico de TOC responden al tratamiento con ISRS (Pittenger y Bloch, 2014) y, por otro lado, existen mejoras en pacientes tratados con terapias psicológicas (Belloch et al., 2008).

1.4.4.3.Alteraciones neuroanatómicas

Se han descubierto alteraciones en dos vías que incluyen estructuras corticales y subcorticales que controlan procesos inhibitorios, y que podrían originar tanto las obsesiones como las compulsiones. En primer lugar, hallaríamos la alteración del llamado "Bucle frontoestriatal" (córtex prefrontal dorsolateral-caudado-estriado-tálamo) encargado de controlar la inhibición conductual, génesis de las compulsiones. Por otro lado, existiría una alteración en el "Bucle orbitofrontal" (córtex orbitofrontal-córtex prefrontal medial-córtex cingulado), encargado de controlar procesos de inhibición cognitivos; alteración que podría subyacer a la existencia de obsesiones (Gonçalves et al., 2010). En aquellas personas diagnosticadas con TOC no podemos observar o apreciar una alteración neuroanatómica completa, pero sí podemos hablar de diferencias regionales que correlacionan con la severidad del trastorno. Por un lado, podemos encontrar una disminución de la sustancia gris en el lóbulo parietal superior izquierdo y un aumento en el giro frontal medial derecho. Por el otro, existe un descenso en la sustancia blanca en los giros temporal superior derecho y angular derecho, y un aumento en el pálido derecho (Gonçalves et al., 2017).

1.5. TRATAMIENTO DEL TOC

El abordaje terapéutico del TOC es complicado, ya que se presenta como un trastorno de larga duración y con escasa remisión espontánea. El tratamiento de primera línea incluye una combinación de Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) y monoterapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Pallanti et al., 2002; Menchon et al., 2019; Fineberg et al., 2020), presentando una tasa de respuesta del 40-60% (Pittenger y Bloch, 2014).

A pacientes que mostraron resistencia a tres ISRS diferentes en monoterapia se les pauta el inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina clomipramina (monoterapia ISR), teniendo como tercera y cuarta opción de tratamiento la combinación ISR + ISRS, o combinaciones ISR/ISRS + antipsicóticos, respectivamente (Pallanti et al., 2002; Pittenger y Bloch, 2014; Menchon et al., 2019; Fineberg et al., 2020).

La forma más operativa de evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico en el TOC suele ser mediante una comparativa de las puntuaciones de la Escala Obsesiva Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) antes y después del tratamiento (Goodman et al., 1989). La severidad en una etapa posterior al tratamiento se evalúa después de un período de 12 semanas de tratamiento sostenido. La respuesta completa se define como una reducción igual o superior al 35% en la Y-BOCS y una puntuación de la *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) de 1 o 2 (mejorado o muy mejorado), mientras que la respuesta parcial se define como una reducción del 25-35% en la Y-BOCS (Pallanti et al., 2002; Mataix-Cols et al., 2016).

Algunas variables sociodemográficas como la edad, los antecedentes familiares de TOC y la motivación para el tratamiento y la mejora, han sido reportadas como predictores de respuesta al tratamiento farmacológico (Erzegovesi et al., 2001; Pinto et al., 2007; D'Alcante et al., 2012). También existen predictores clínicos de/para el tratamiento farmacológico y la respuesta a la TCC, como la puntuación Y-BOCS previa al tratamiento (Nakatani et al., 2005; Storch et al., 2006; D'Alcante et al., 2012; Kyrios et al., 2015), la edad de inicio, (Erzegovesi et al., 2001; Storch et al., 2006), un pobre insight (Erzegovesi et al., 2001; Kishore, et al.,2004; Neziroglu et al., 2004), y la presencia de ciertos subtipos sintomáticos como el subtipo de acumulación, el subtipo sexual/religioso y el subtipo de comprobación (Erzegovesi et al., 2001; Landeros-Weisenberger et al., 2010).

Además, algunas de las funciones neuropsicológicas mencionadas anteriormente como posibles endofenotipos del TOC, también se han asociado con la respuesta al tratamiento. Algunas de ellas son la capacidad intelectual, la memoria verbal, la flexibilidad cognitiva y el control inhibitorio (Fontenelle et al., 2001; Cavedini et al., 2002; D'Alcante et al., 2012). Se ha informado que el deterioro de la flexibilidad cognitiva predijo una mejor respuesta a la monoterapia con ISRS (Fontenelle et al., 2001), mientras que otro estudio informó de que las deficiencias en la flexibilidad predecirían una peor respuesta a la monoterapia con ISRS (D'Alcante et al., 2012). Coherente con que las deficiencias ejecutivas predicen una peor respuesta al tratamiento es el hallazgo de que la toma de decisiones disfuncional estaría asociada a una peor respuesta al tratamiento con monoterapia con ISRS (Cavedini et al., 2002).

Por otro lado, parece que las alteraciones en la inhibición podrían ser predictores de una peor respuesta a la monoterapia con ISRS o a la TCC, mientras que una capacidad inhibitoria más preservada predice una mejor respuesta a ambos tratamientos (D'Alcante et al., 2012).

A pesar de lo prometedor de estos hallazgos, los estudios sobre la predicción de respuesta al tratamiento han presentado muestras pequeñas y han incluido sólo una o dos estrategias diferentes de tratamiento farmacológico, careciendo de muestras realistas de TOC, que suelen ser más heterogéneas en el tratamiento del trastorno. Esto ha parecido conducir a hallazgos inconsistentes que dificultan su generalización (Abramovitch et al., 2013; Bragdon, Gibb y Coles, 2018; Fineberg et al., 2018).

1.6. FUNCIONES EJECUTIVAS EN EL TOC

El TOC es un trastorno que se ha asociado sistemáticamente con ciertas alteraciones cognitivas. Las estrategias organizativas, la atención, la memoria y la percepción visoespacial son algunas de las áreas que se han visto afectadas en pacientes con diagnóstico de TOC (Savage et al., 1999; Deckersbach et al., 2000; Shin et al., 2004; Chamberlain et al., 2005; Segalàs et al., 2008; Segalàs et al., 2010; Shin et al., 2014; Martínez-González et al., 2016).

Las dificultades en las tareas de memoria no verbal se encuentran entre los hallazgos más consistentes en el TOC. Los estudios de memoria no verbal en el TOC han informado de un deterioro en el recuerdo libre de la información, mediado por una mala organización durante su procesamiento (Savage et al., 1999; Deckerbach et al., 2000; Savage et al., 2000; Penadès et al., 2005; Segalàs et al., 2010), y algunos autores sostienen que los déficits en la organización de la información son consecuencia de una disfunción ejecutiva, que se han asociado a la afectación del lóbulo prefrontal (Choi et al., 2004). Esto parece estar en consonancia con la hipótesis córtico-estriatal-tálamo-cortical (Shah,

et al., 2008). Se han propuesto como endofenotipos del TOC ciertas funciones ejecutivas que se han reportado como alteradas entre pacientes con diagnóstico de TOC. Algunas de ellas son la inhibición motora, la flexibilidad cognitiva, el aprendizaje inverso, la memoria no verbal y la capacidad de organización (Chamberlain et al., 2007; Menzies et al., 2007; Segalàs et al., 2010; Abramovitch et al., 2021).

La inflexibilidad cognitiva y la ausencia de control inhibitorio son dos síntomas principales asociados con déficits en el funcionamiento ejecutivo. La definición de obsesiones y compulsiones sostiene la existencia de patrones cognitivos y conductuales inflexibles y estereotipados, prácticamente imposibles de inhibir exitosamente. La publicación del DSM-5 ha ayudado a visibilizar el TOC como un trastorno con déficit de control inhibitorio más que un trastorno de ansiedad, lo que ha aumentado la curiosidad investigadora dentro del área del funcionamiento ejecutivo.

Las funciones ejecutivas suponen un punto clave en el día a día de cada persona. Son funciones cognitivas de alto nivel encargadas de procesos reguladores de la actividad cerebral en la adaptación a un medio con metas y demandas que varían continuamente (García-Molina, 2018). El término funciones ejecutivas ha sufrido variaciones desde que fue acuñado por Lezark en 1982 y posteriormente empleado por Stuss y Benson en 1986. Estos autores las definieron como una serie de habilidades o capacidades que permiten realizar conductas orientadas a metas. Los componentes de las funciones ejecutivas son los que nos permiten afrontar las demandas de nuestro ambiente de forma efectiva, por medio de un camino que va desde la actualización a la toma de decisiones, y que pasa por los demás componentes de las funciones ejecutivas que son, según Pérez y Alba (2014):

1. Actualización: capacidad para adquirir y manipular información que nos permitirá resolver las demandas de nuestro ambiente.
2. Planificación: capacidad para crear un plan de acción que incluye la determinación, selección y organización de las secuencias a través de las cuales se puede lograr el fin último.
3. Fluencia: es la capacidad para, en el menor tiempo posible, procesar la información y dar una respuesta de una forma adecuada.
4. Flexibilidad cognitiva: capacidad para generar respuestas adaptativas y pertinentes a las demandas del medio circundante. Mediante la flexibilidad podemos generar nuevos patrones de conducta. Esto sería gracias al aprendizaje y experiencia positiva de la emisión de la respuesta correcta y la inhibición de la incorrecta.
5. Inhibición: habilidad para suprimir respuestas automáticas o aquellas que son indeseadas o irrelevantes para el contexto concreto que se está experimentando.
6. Toma de decisiones: capacidad para seleccionar la opción de respuesta más ventajosa para el contexto de entre varias alternativas posibles.

Todas estas funciones ejecutivas se encuentran interrelacionadas entre ellas, aunque parece que es la inhibición (o control inhibitorio) la que destaca por participar en más ocasiones.

El control inhibitorio suele llevar asociado un componente ejecutivo de soporte como es la memoria de trabajo. Ambos constructos se retroalimentan a la hora de realizar el más efectivo funcionamiento ejecutivo. La memoria de trabajo, como Diamond (2013) afirma, es necesaria para que el control inhibitorio se lleve a cabo. Algunos estudios no

incluyen la memoria de trabajo como una función ejecutiva central (Abramovitch et al., 2013; Pérez y Alba, 2014; Abramovitch y Cooperman; 2015), mientras que Diamond (2013) y Snyder et al. (2015) sí lo hacen. La memoria de trabajo mantiene un fuerte enlace con el funcionamiento ejecutivo, especialmente con la actualización, clasificada por Miyake et al. (2000) y Miyake y Friedman (2012) como una función ejecutiva central.

Un destacado meta-análisis realizado por Abramovitch y colaboradores (2013) sostiene que pacientes con un diagnóstico de TOC presentan alteraciones ejecutivas en la mayor parte de componentes principales y auxiliares, destacando principalmente alteraciones inhibitorias y memorísticas.

1.6.1. Control inhibitorio

El control inhibitorio es la función ejecutiva más estudiada en relación con el TOC. Se considera control inhibitorio a la capacidad de no emitir respuestas que se consideran perjudiciales en un determinado ambiente (Pérez y Alba, 2014). El capítulo titulado *Trastorno obsesivo compulsivo y trastornos relacionados* creado en el DSM-5 recoge trastornos que implican un déficit inhibitorio. En el caso del TOC, tanto las obsesiones como las compulsiones se caracterizan por la dificultad e imposibilidad de ser inhibidas, aunque esa característica se asocie mayoritariamente a las compulsiones (APA, 2013).

A pesar de ser una de las funciones ejecutivas más estudiadas en el contexto de este trastorno, los resultados que se han obtenido no han sido del todo consistentes. A nivel conductual, mientras algunos estudios no han encontrado diferencias en el control inhibitorio de personas con diagnóstico de TOC en comparación con personas pertenecientes a la población general (Page et al., 2009; Tolin et al., 2014; Rasmussen et al., 2016), otros estudios sí han reportado afectaciones en la inhibición exitosa de respuestas de personas diagnosticadas de TOC (Abramovitch et al., 2012; Keskin-Ergen et al., 2014; Thomas et al., 2015; Hough et al., 2016; Saremi et al., 2017).

En el estudio llevado a cabo por Page et al., (2009) no encontraron diferencias en la ejecución conductual de una tarea *Go/NoGo* y una tarea *Task Switching* entre pacientes con diagnóstico de TOC y un grupo control, pero sí en términos de activación cerebral. Durante la tarea *Go/NoGo* observaron hipoactivación de áreas ventrales (córtex orbitofrontal) y durante la *Task switching*, en áreas dorsales, (córtex prefrontal dorsolateral). Además, el estudio de Tolin y colaboradores (2014) ha reportado patrones de activación cerebral alterados en el córtex insular y orbito-frontal izquierdo, sugiriendo un posible mecanismo de activación compensatorio con el objetivo de mantener una adecuada ejecución conductual durante la tarea inhibitoria. Este posible mecanismo de compensación se ha hecho patente en estudios electrofisiológicos del control inhibitorio en pacientes con diagnóstico de TOC (Thomas et al. 2014). En este estudio se apreciaron mayores latencias en N1, menores latencias en N2 y mayores amplitudes en P2 que se sumaron a un mayor tiempo de reacción. Sin embargo, la precisión en la inhibición se mantuvo similar al de personas de la población general, sugiriendo de esta forma la existencia de mecanismos compensatorios, que sólo se hacen patentes a nivel conductual en una demora en los tiempos de reacción.

Abramovitch y colaboradores (2012), en un estudio comparativo entre pacientes con diagnóstico de TOC, personas diagnosticadas de TDAH y participantes de la población general, descubrieron que las personas afectadas por TOC y TDAH presentan una ejecución conductual similar en la tarea *Go/NoGo*, que se diferencia de la de controles

sanos. Realizando una evaluación de impulsividad logran hallar una diferencia remarcable entre personas con diagnóstico de TOC y personas diagnosticadas de TDAH. El grupo diagnosticado de TDAH obtuvo puntuaciones clínicas en impulsividad, no así el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC. Con esto se muestra la posibilidad de que, en TOC, sea el control inhibitorio el componente alterado: se trataría de una alteración puramente cognitiva y no se expresaría tanto a nivel conductual como la impulsividad.

Dos estudios, Tolin et al. (2014), y Hough et al. (2016), investigaron el control inhibitorio comparando dos poblaciones clínicas, un grupo con diagnóstico de trastorno de acumulación y otro grupo con diagnóstico de TOC, con un grupo perteneciente a la población general empleando una tarea *Go/NoGo*. El grupo de pacientes con diagnóstico de TOC no presentó diferencias inhibitorias con respeto al grupo control a nivel conductual, pero sí a nivel de activación cerebral. En ensayos con correcto control inhibitorio, el grupo clínico con diagnóstico de TOC no presentó diferencias con respecto al grupo de pacientes sanos, pero la diferenciación entre ambos aparece cuando el control inhibitorio no se lleva a cabo. Cuando se realizaron errores de comisión, las personas con diagnóstico de TOC mostraron hiperactivación en orbitofrontal izquierdo/insula (Tolin et al., 2014), en córtex prefrontal dorsolateral derecho y giro supramarginal (Hough et al., 2016).

También se han realizado estudios sobre cómo los subtipos de Trastorno Obsesivo Compulsivo interfieren en el control inhibitorio. El trabajo llevado a cabo por Rasmussen y colaboradores (2016), con participación de personas con diagnóstico de TOC de subtipo de contaminación y escrupulosidad, mostró que no había diferencias de ejecución conductual de una tarea *Go/NoGo* entre personas afectadas por el TOC de contaminación, TOC de escrupulosidad y población general. Como contrapunto, Saremi y colaboradores (2017), observaron una peor ejecución conductual de pacientes con subtipo de contaminación en comparación con el grupo control, mostrando mayores tiempos de respuesta y una mayor tasa de errores de comisión y omisión en el momento en que el control inhibitorio debía tener lugar.

1.6.2. Flexibilidad cognitiva

La flexibilidad cognitiva es el componente de las funciones ejecutivas que permite seleccionar entre dos o más opciones de respuesta, la más adaptativa al contexto, según las exigencias del entorno (Diamond, 2013; Pérez y Alba, 2014; Gruner y Pittenger, 2017). Cuando se toma la decisión, se debe inhibir la respuesta desventajosa y realizar la otra opción; y si este proceso no se realiza, la respuesta se mantiene independientemente de las exigencias del contexto. Esto puede ocurrir cuando no se selecciona la respuesta más ventajosa y/o la inhibición de la respuesta desventajosa no tiene éxito, provocando un comportamiento perseverante. Las perseveraciones, entendidas como conductas repetitivas e inflexibles, son el principal signo de una deficiente flexibilidad cognitiva, altamente relacionada con la comisión de compulsiones en el TOC (APA, 2013).

Han sido varios los estudios que han encontrado alteraciones en la flexibilidad cognitiva de pacientes con diagnóstico de TOC empleando distintos tipos de tareas como el *Wisconsin Card Sorting Test* (Aydin et al., 2014; Guo et al., 2014; Yazdi-Ravandi et al., 2018; Bora, 2020), el Test de Stroop (Aydin et al., 2014; Zhang et al., 2015; Yazdi-Ravandi et al., 2018), el TMT-B (Rao et al., 2008; Zhang et al., 2015) o con el cuestionario de Cambio de Tarea Intradimensional/Extradimensional del *Cambridge*

Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) (Chamberlain et al., 2006; Vaghi et al., 2017). Pero también hay muchos estudios que no detectaron ningún tipo de alteración en la flexibilidad cognitiva empleando el WCST (Kodaira et al., 2012; Li et al., 2012; Kohli et al., 2015), el TMT-B (Penadés et al., 2005; Tükel et al., 2012; Spalleta et al., 2014) o con el IE del CANTAB (Kim et al., 2017).

Wolff y colaboradores (2018) detectaron que la probable ausencia de afectación en la flexibilidad cognitiva podría estar asociada a la repetición mental de sets de información de alta carga. En un estudio previo, establecen una relación con la memoria de trabajo y la capacidad para mantener en la memoria la información relevante para la realización de la tarea como tare que consume demasiados recursos y limita la habilidad para flexibilizar conductas de una forma adaptativa (Wolff et al., 2017).

Una de las tareas más completas para evaluar la flexibilidad cognitiva es el paradigma de Cambio de Tarea o *Task switching*, en la que se presentan estímulos que permiten la realización de dos normas posibles en dos o más situaciones. Una actuación exitosa consiste en seleccionar y mantener la condición más ventajosa para la tarea (inhibiendo la desventajosa) y ser flexible para modificar la respuesta cuando la norma cambia (es decir, inhibir la opción que en otro caso era ventajosa y realizar la otra opción).

Las alteraciones en flexibilidad cognitiva han sido respaldadas por la presencia de importantes costes en condiciones de flexibilidad en tareas *Task switching* (Gu et al., 2008; Han et al., 2011; Meiran et al., 2011; Remijnse et al., 2013). Los costes de cambio son evidentes en una ejecución más pobre a lo largo de la tarea (Gu et al., 2008; Han et al., 2011; Stern et al., 2017) o en mayores tiempos de respuesta (Remijnse et al., 2013). A nivel de activación cerebral, se han hallado activaciones disfuncionales en vías fronto-estriatales, caracterizadas por una hiperactivación en regiones ventrales e hipoactivación en dorsales (Gu et al., 2008; Gruner y Pittenger, 2017; Tomiyama et al., 2019). Además, se ha descubierto que, tras un tratamiento exitoso, tanto la ejecución conductual como la actividad cerebral tienden a normalizarse (Han et al., 2011; Schiepek et al., 2021).

1.6.3. Memoria de trabajo

La memoria de trabajo es la capacidad para mantener en constante actualización y monitorización una serie de información útil para la tarea que se está realizando. Este tipo de memoria, referenciada por Baddeley en 1992, supone una especie de almacén temporal de la información, únicamente dirigida a la consecución de un fin. Es por ello que, dada su finalidad, se la puede considerar como una función ejecutiva más, tal y como Diamond (2013) propone.

Uno de los principales paradigmas para evaluar la memoria de trabajo es el paradigma N-*Back*, que permite modificar la cantidad de carga de memoria de trabajo que se empleará en la tarea, desde 0-*Back* hasta la cantidad que se desea. En varios de los estudios que utilizan paradigmas *N-Back* para evaluar la memoria de trabajo, pacientes con diagnóstico de TOC mostraron consistentemente una disminución de la precisión y/o un aumento de los tiempos de respuesta (Nakao et al., 2009; Kashyap et al., 2012; Koch et al., 2012; Heinzel et al., 2018; Heinzel et al., 2021a). Mientras que algunos de los estudios encontraron estos deterioros ya evidentes durante las tareas de baja carga de memoria (Koch et al., 2012), otros estudios encontraron un mayor deterioro con el aumento de la carga de memoria (Heinzel et al., 2018). Sin embargo, diferentes cargas de memoria pueden estar asociadas con diferentes patrones de activación cerebral en el TOC.

Por ejemplo, Heinzel et al. (2018), mostraron que, a medida que aumentaba la carga de memoria, disminuía la actividad de las áreas motoras suplementarias (AMS) y del lóbulo parietal inferior. Koch et al. (2012) y Heinzel y colaboradores (2021a) encontraron desactivaciones similares de la corteza cingulada anterior (CCA) para condiciones de alta carga de memoria, al contrario que otros estudios, que reportaron mayores activaciones del CCA tanto en altas cargas (Heinzel et al., 2018) como independientemente de la carga de la memoria de trabajo (Diwadkar et al., 2015).

Es importante señalar que los diferentes subtipos de TOC pueden estar asociados a activaciones cerebrales y patrones de rendimiento específicos durante la tarea *N-Back*. Pacientes con diagnóstico de TOC que presentaban obsesiones/rituales de comprobación mostraban más alteraciones de la memoria de trabajo que pacientes con rituales de limpieza/lavado, y esto se asociaba con disminuciones de la actividad en la circunvolución postcentral izquierda y el tálamo derecho. Nakao et al. (2009) mostraron que la actividad del córtex orbitofrontal derecho se correlacionaba positivamente con la gravedad del TOC durante el desempeño de la tarea *N-Back*.

El paradigma *N-Back* no es el único paradigma sensible en la evaluación de las afectaciones en la memoria de trabajo que presentan las personas afectadas de TOC. Recientemente, Heinzel y colaboradores (2021b) trataron de investigar si alteraciones en memoria de trabajo espacial en pacientes con diagnóstico de TOC podrían ser un posible endofenotipo del trastorno. El estudio reportó una importante afectación de este tipo de memoria de trabajo en pacientes con diagnóstico de TOC, pero no así en familiares no afectos, impidiendo concluir la existencia de un endofenotipo en las alteraciones en memoria de trabajo espacial.

El centro cerebral neurálgico que controla las funciones ejecutivas es la corteza prefrontal. Dentro de esta zona podemos distinguir como zonas implicadas el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo y el derecho y el córtex prefrontal dorsolateral medial e inferior (Gómez-Belderrain y Tirapu-Ustárroz, 2012; Stuss y Knight, 2002). Estudios de neuroimagen (Stuss y Knight, 2002; Shah et al., 2008) han demostrado que la corteza prefrontal destaca como una de las áreas cerebrales afectadas en el TOC. La existencia de un amplio circuito alterado podría subyacer a los síntomas de la enfermedad, un circuito en bucle cortico-estriado-talámico-cortical cuyas áreas corticales de acción incluyen la corteza prefrontal dorsolateral, que en TOC presenta una activación mayor (Nakao et al., 2009; Adler et al., 2000); la corteza orbitofrontal, cuya disfunción todavía no está consensuada, ya que, dependiendo del tipo de tarea, puede presentar hiperactivación (Maltby et al., 2005) o hipoactivación (Woolley et al., 2008; Chamberlain et al., 2008); la corteza prefrontal medial; la corteza cingulada anterior, que presenta hipoactividad en pacientes con diagnóstico de TOC (Nakao et al., 2005); y el área motora suplementaria, hiperactivada en esta patología (Yücel et al., 2007; van den Heuvel et al., 2005).

1.7. FUNCIONES EJECUTIVAS Y EMOCIONES

La corteza prefrontal, además de actuar como centro de control de las funciones ejecutivas, se encarga de regular las funciones cognitivas a través de la emoción, y tiene un papel fundamental en la toma de decisiones y en el procesamiento emocional (Perera y García, 2012), a través de las conexiones bidireccionales que mantiene con el sistema límbico.

El TOC es una patología con una importante carga emocional, tanto por el elevadísimo e interferente grado de ansiedad que supone como por la destacada comorbilidad que presenta con trastornos del estado de ánimo (Brakoulias et al., 2017). Así mismo, y con la última concepción del trastorno por el DSM-5, además del componente emocional contamos con un componente cognitivo o ejecutivo, al concebir como uno de los síntomas centrales del trastorno, el déficit de control de impulsos. La existencia de esos dos componentes, emocional y ejecutivo, podría estar causado por un desequilibro de activación entre áreas ventrales (hiperactivadas) y áreas dorsales (hipoactivadas) en el TOC (Mataix-Cols y van den Heuvel, 2006) que podrían reportar un desbalance entre funciones cognitivas como son las funciones ejecutivas y alteraciones emocionales (Gonçalves et al., 2016a; Gonçalves et al., 2016b) como puede observarse en la Figura 2.

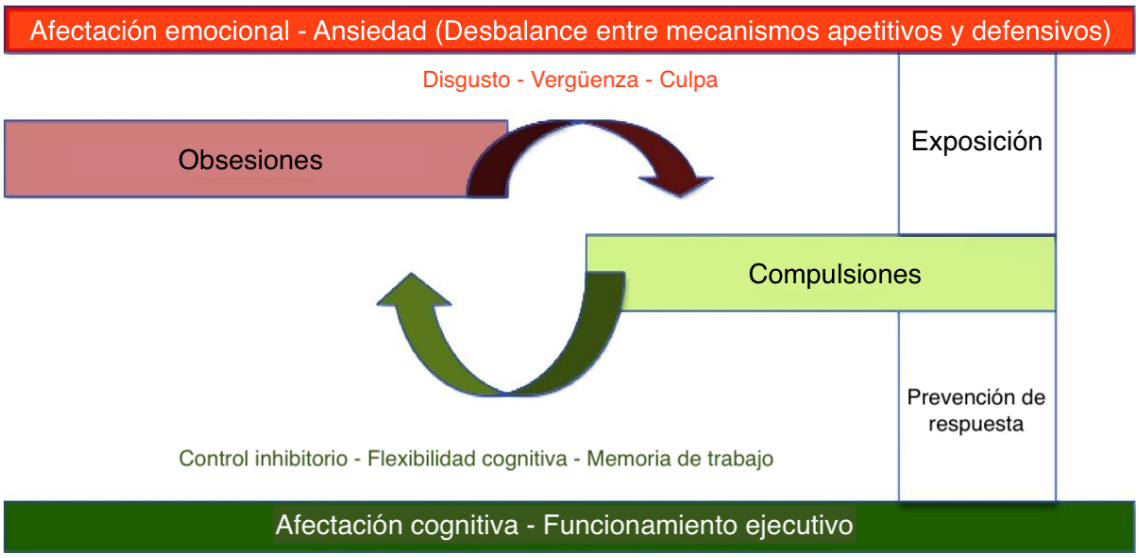


Figura 2. Alteraciones emocionales y cognitivas en el TOC. Adaptado de Gonçalves et al. (2016b) con permiso de reproducción (Anexo I)

Mataix-Cols y van den Heuvel (2006), indicaron, en función de estas evidencias, la necesidad de indagar sobre la relación entre los componentes emocionales y ejecutivos del trastorno. Además, estudios como el llevado a cabo por de Vries y colaboradores (2014) ponen de manifiesto la necesidad de estudiar por qué en las personas diagnosticadas de TOC se presentan conexiones más activas entre áreas límbicas y prefrontales.

En algunas ocasiones, el funcionamiento ejecutivo observable es muy similar al presentado por la población general en contextos tanto emocionales como neutros. Es el caso del estudio de Berlin et al. (2015), en el que el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC presentaron una mayor activación en el área insular cuando se enfrentaban a estímulos relacionados con disgusto y miedo, pero a su vez presentaron una ejecución conductual muy similar a la de personas sanas bajo diferentes contextos emocionales.

La existencia de estas conexiones entre áreas emocionales y áreas cognitivas implica la necesidad de determinar si el funcionamiento ejecutivo de personas diagnosticadas de TOC está alterado por sí mismo o si es fruto de un procesamiento emocional alterado que

pueda modular las conexiones que el sistema límbico establece con el lóbulo prefrontal (de Vries et al., 2014; Berlin et al., 2015).

Un importante reto es entender cuál es la alteración primaria cuando ambos procesos – ejecutivo y emocional- están compartiendo las mismas áreas cerebrales. En el caso de que el funcionamiento ejecutivo sea el componente primario alterado, la ejecución y/o actividad cerebral se verían alteradas tanto bajo circunstancias emocionales como neutras. Por otro lado, si es la alteración del procesamiento emocional la que subyace a las alteraciones ejecutivas de pacientes con diagnóstico de TOC, sólo durante la estimulación emocional podremos ver alteradas la ejecución y/o actividad cerebral.

Varios estudios han estado centrados en estudiar las alteraciones estructurales y funcionales del cerebro de pacientes con diagnóstico de TOC con la finalidad de conocer más profundamente el trastorno, pero todavía no ha habido una respuesta a si la alteración primaria reside en zonas prefrontales o límbicas. La Tabla 2 ilustra las alteraciones halladas en el funcionamiento cerebral de pacientes con diagnóstico de TOC que pueden explicar, de alguna forma, la patología. Recientes estudios demostraron la existencia de alteraciones en zonas límbicas y prefrontales (Gonçalves et al., 2016a; van den Heuvel et al., 2016).

Tabla 2. Áreas cerebrales con funcionamiento y estructuras alteradas en el TOC. (Gonçalves et al., 2016a)

	ÁREA	POSIBLE PAPEL
ÁREAS PREFRONTALES	Giro del córtex prefrontal	Funcionamiento ejecutivo
	Ínsula	Procesamiento emocional
	Cingulado anterior	Regulación emocional
	Giro supramarginal	Anticipación mental
	Córtex occipital	Procesamiento visoespacial
ÁREAS LÍMBICAS	Estriado	Regulación cognitiva, emocional y ejecutiva
	Región talámica	Control inhibitorio, atención y memoria de trabajo
	Hipocampo	Memoria visoespacial y contextual

La investigación sobre la potencial modulación que las emociones puede desempeñar en el funcionamiento ejecutivo de las personas con diagnóstico de TOC es todavía escasa e inconcluyente. Existen evaluaciones emocionales en inhibición de respuesta, como las llevadas a cabo por Berlin y colaboradores (2015) y Morein-Zamir y colaboradores (2013) que utilizaron paradigmas *Go/NoGo* emocionales y motivacionales respectivamente, que no reportaron afectaciones significativas en la inhibición de respuestas en función del contexto emocional. Por otro lado, Stern et al. (2017) probaron si la imaginación de eventos personales positivos y negativos afectaría al rendimiento en una tarea de flexibilidad cognitiva. Los autores descubrieron un aumento de los costes de

cambio en la condición de enfoque interno negativo en las personas con diagnóstico de TOC junto con una disminución de la activación en varias regiones cerebrales (es decir, la corteza occipital, el tálamo y el putamen), pero una normalización en las respuestas a medida que la tarea avanzaba. En algunos casos no se ha logrado encontrar efecto alguno de la emoción durante el proceso ejecutivo (Fan et al., 2014), aunque existen investigaciones que evidencian que, ante el procesamiento de experiencias negativas o relacionadas con la propia patología, la capacidad inhibitoria se ve significativamente alterada, tanto a nivel conductual (Rao et al., 2010) como psicofisiológico (Adams, 2015; Zhang et al., 2017).

Las diferencias en los resultados en términos de activación cerebral o rendimiento conductual en las tres funciones ejecutivas principales no son inusuales. Los resultados son inconsistentes, debido a varias causas. El TOC es un trastorno muy heterogéneo (Abramovitch et al., 2013; Bragdon, et al., 2018; Fineberg et al., 2018), con varias clasificaciones de las dimensiones sintomáticas.

En el caso de Berlin et al., (2015), las personas que formaron parte del grupo control y clínico mostraron diferentes patrones de actividad cerebral durante la presentación de estímulos emocionales tanto desagradables (Figura 3) como desencadenantes de temor (Figura 4), pero no lograron dar una explicación sobre el rendimiento conductual y la activación cerebral durante la estimulación neutra tanto en participantes sanos como en participantes con diagnóstico de TOC en su tarea inhibitoria, y tampoco en la caracterización del funcionamiento ejecutivo bajo estímulos emocionalmente positivos.

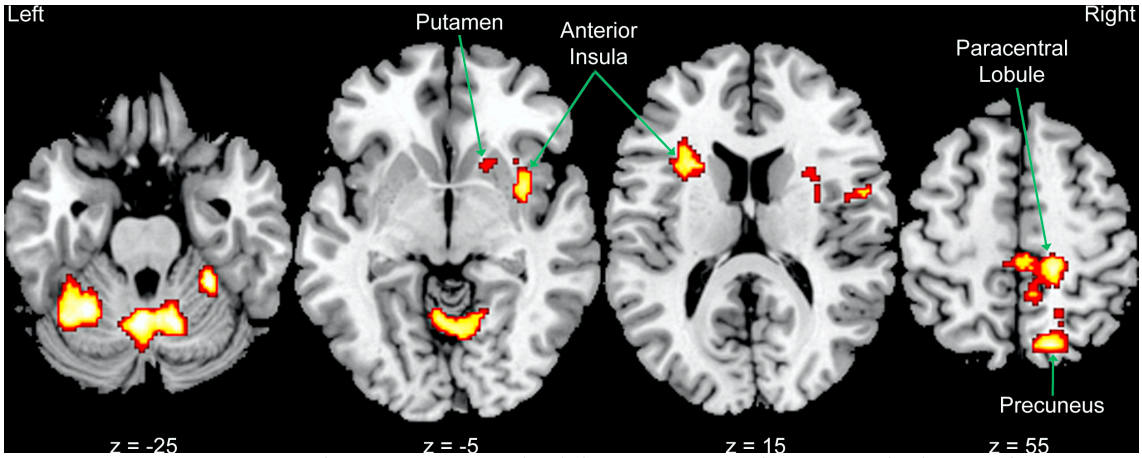


Figura 3. Patrones de activación cerebral de una persona diagnosticada de TOC durante una tarea de control inhibitorio en condiciones de desagrado. Extraído de Berlin et al. (2015) con permiso de reproducción (Anexo I)

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

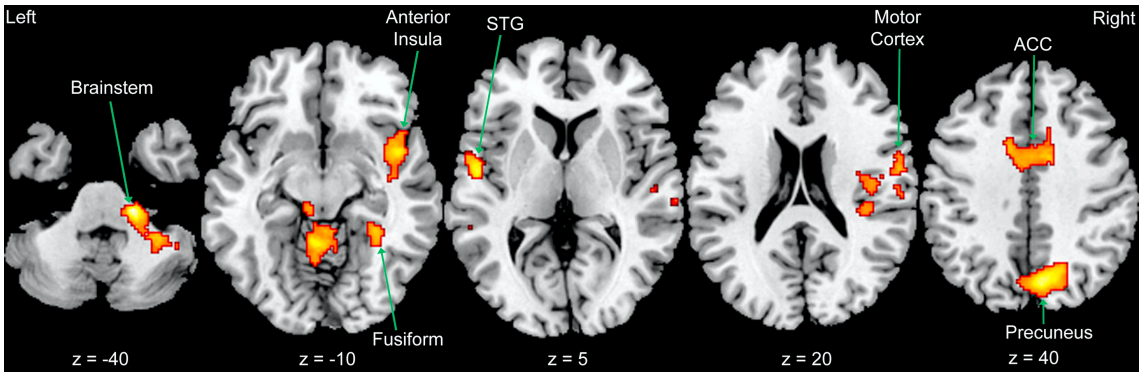


Figura 4. Patrones de activación cerebral de una persona diagnosticada de TOC durante una tarea de control inhibitorio en condiciones de miedo. Extraído de Berlin et al. (2015) con permiso de reproducción (Anexo I)

1.8. ¿POR QUÉ EXISTE ESTA FALTA DE CONSENSO EN LOS RESULTADOS?

Las diferencias en los resultados en términos de activación cerebral o de ejecución conductual en el funcionamiento ejecutivo está sobradamente documentada en la literatura (Abramovitch et al., 2013; Bragdon et al., 2018; Fineberg et al., 2018). Las causas pueden ser múltiples y residir en múltiples variables. La existencia de subtipos de obsesiones y/o compulsiones del tipo de simetría y orden, daño y comprobación o contaminación y lavado son las que indican que la patología de cada persona deba ser abordada con un enfoque personalizado, y que los equipos de investigación deberían tener en cuenta a la hora de investigar más en esta enfermedad.

Existe una elevada comorbilidad del Trastorno Obsesivo Compulsivo con otras patologías, especialmente con los Trastornos del Estado de Ánimo como la Depresión o la Distimia o con los Trastornos de Ansiedad como la Fobia social o el Trastorno de Pánico (APA, 2013). En muchos casos, la muestra no es homogénea en cuanto al diagnóstico. Por ejemplo, Remijnse et al. (2013) emplean una muestra con algunos participantes con diagnóstico de TOC *puro* (esto es, sin ningún otro trastorno presente) y varios otros con otros trastornos comórbidos. Heinzel et al. (2018) emplea una muestra con la totalidad de participantes con un diagnóstico *puro* de TOC y Page et al. (2009) emplea una muestra en la que la mayor parte de participantes presentan un diagnóstico de TOC con múltiples comorbilidades.

La existencia de tratamiento psicofarmacológico es una variable que causa diferencias en la ejecución del grupo de pacientes con diagnóstico de TOC. Existen evidencias de que el tratamiento farmacológico (aunque no en la totalidad de los casos) está asociado con una mejora en el funcionamiento ejecutivo en pacientes aquejados de este trastorno (Baxter et al., 1992; Gilbert et al., 2000; Pittenger y Bloch, 2014). La situación ideal en la investigación del TOC es la de una muestra naïve, pero dado que por motivos éticos no se puede retirar el tratamiento a un paciente para realizar una investigación, dependiendo del tratamiento del grupo muestral del que se parta (Vriend et al., 2013 [muestra TOC que nunca había estado tratada psicofarmacológicamente]; Meiran et al., 2011 [muestra tratada psicofarmacológicamente] y Gu et al., 2008 y Han et al., 2011 [muestra tratada y no tratada psicofarmacológicamente] se pueden obtener resultados diversos a pesar de que el paradigma empleado sea el mismo.

Finalmente, también se deberían realizar controles a nivel metodológico (Stein et al., 2019), asegurando el empleo de paradigmas más específicos y centrados en el objetivo a evaluar (Abramovitch y Cooperman, 2015; Gruner y Pittenger, 2017). Esta limitación se enfoca en los paradigmas experimentales complejos que permiten evaluar varios constructos al mismo tiempo, como el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey (Osterrieth, 1944), que permite evaluar tanto la capacidad de organización como la memoria de trabajo. En muchas ocasiones se tiende a generalizar los resultados sin tener en cuenta la potencial modulación que puede ejercerse entre los constructos evaluados (Chamberlain et al., 2005).

A nivel metodológico, también se ha indicado la importancia de adecuar el análisis estadístico de los datos al objetivo del estudio y a la muestra empleada (Abramovitch et al., 2013).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La literatura ha reportado con bastante consistencia la presencia de alteraciones ejecutivas en el Trastorno Obsesivo Compulsivo. Algunas de las áreas más afectadas son las habilidades organizativas, la memoria, el control inhibitorio o la flexibilidad cognitiva.

En la presente tesis doctoral se ha hipotetizado que el funcionamiento ejecutivo de personas diagnosticadas de TOC se presentará de una forma alterada en comparación con personas pertenecientes a la población general.

En la literatura se ha reportado que las funciones ejecutivas pueden ser variables útiles a la hora de predecir la respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de TOC.

La hipótesis de partida en la presente tesis doctoral es que las habilidades organizativas conformarán una variable útil en la predicción de la respuesta al tratamiento farmacológico.

Por otro lado, se intentará conocer el efecto que las emociones pueden ejercer en el funcionamiento ejecutivo. Partimos de la hipótesis que, en contextos emocionales negativos, el funcionamiento ejecutivo de personas afectadas por el TOC se verá más alterado que en el caso de la población general. Mientras, en contextos positivos o neutros, esa modulación emocional no estaría presente.

Los objetivos específicos planteados en la presente tesis doctoral son los que se exponen a continuación:

1. Profundizar y estudiar el funcionamiento ejecutivo de personas con diagnóstico de TOC a nivel de determinadas funciones como las estrategias organizativas, la memoria o la inteligencia fluida, y determinar si éstas podrían servir como predictor de respuesta al tratamiento farmacológico de pacientes con diagnóstico de TOC.
    a) Comparar dos funciones cognitivas superiores como son la memoria no verbal y las capacidades de organización en una muestra de personas sanas y de pacientes con diagnóstico de TOC.
    b) Analizar las diferencias en habilidades organizativas y memoria no verbal de pacientes con diagnóstico de TOC en función de si mostraron respuesta a una pauta de tratamiento farmacológico mantenido durante 12 semanas en comparación con pacientes que no respondieron al tratamiento.
    c) Comprobar si las funciones cognitivas pueden predecir la respuesta a una estrategia de tratamiento farmacológico específica.

2. Evaluar tres funciones ejecutivas como son la inhibición de respuestas, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva en pacientes con diagnóstico de TOC durante la realización de tres tareas bajo contextos emocionales positivos, negativos y neutros.
    a) Evaluar el control inhibitorio de pacientes con diagnóstico de TOC durante la realización de una tarea *Go/NoGo* con tres contextos emocionales diferentes (positivo, negativo y neutro) para entender la posible modulación que las

emociones pueden ejercer en el control inhibitorio en comparación con un grupo control

b) Comprobar la posible modulación de las emociones sobre la flexibilidad cognitiva de pacientes con diagnóstico de TOC en comparación con las personas no afectadas mediante la aplicación de un paradigma de Cambio de Tarea o *Task switching* modificado con contextos emocionales (utilizando estímulos positivos, negativos y neutros).
c) Evaluar la memoria de trabajo de pacientes con diagnóstico de TOC durante la realización de una tarea 2-*back* con tres contextos emocionales diferentes (positivo, negativo y neutro) para entender la posible modulación que las emociones pueden ejercer en el control inhibitorio en comparación con un grupo control

3. Predecir los cambios en la sintomatología clínica en una cohorte de pacientes con diagnóstico de TOC durante las etapas iniciales de la pandemia COVID-19, basándose en variables contextuales, sociodemográficas y clínicas, mediante el uso de modelos avanzados de aprendizaje automático.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3. CAPÍTULO 1: EJECUCIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y PREDICTORES DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL TOC

El Trastorno Obsesivo Compulsivo es un trastorno que se ha asociado ampliamente con alteraciones en estrategias organizativas, atención o memoria (Savage et al., 1999; Deckersbach et al., 2000; Shin et al., 2004; Chamberlain et al., 2005; Segalàs et al., 2008; Segalàs et al., 2010; Shin et al., 2014; Martínez-González et al., 2016). Los estudios de memoria no verbal en el TOC han informado de un deterioro en el recuerdo libre de la información, mediado por una mala organización durante su procesamiento (Savage et al., 1999; Deckerbach et al., 2000; Savage et al., 2000; Penadès et al., 2005; Segalàs et al., 2010). Todos los resultados de estos estudios han provocado que cada vez se preste más atención al estudio del papel de estas funciones en el TOC.

El funcionamiento ejecutivo de las personas diagnosticadas de TOC también ha tenido aplicaciones interesantes como base para la predicción de la respuesta al tratamiento (tanto farmacológico como psicológico) en el TOC. Así, ciertos estudios enfocados en la predicción de la respuesta farmacológica (Fontenelle et al., 2001; Cavedini et al., 2002; D'Alcante et al., 2012), han mostrado el papel de varias funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva, la memoria verbal, el control inhibitorio o la toma de decisiones. Sin embargo, estos estudios se han limitado al estudio de la respuesta al tratamiento farmacológico en grupos de pacientes bajo tratamiento con antidepresivos (Fontenelle et al., 2001; Cavedini et al., 2002; D'Alcante et al., 2012) o con TCC (D'Alcante et al., 2012). Dado que el abordaje farmacológico del TOC es amplio y variable para cada paciente como recogen los diez niveles de resistencia al tratamiento propuestos por Pallanti y colaboradores (Pallanti et al., 2002), sería interesante conocer el posible papel que las funciones ejecutivas y la sintomatología propia del TOC podrían jugar en la predicción de la respuesta al tratamiento farmacológico en distintos niveles de resistencia.

3.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de este capítulo ha sido profundizar y estudiar el funcionamiento ejecutivo de personas con diagnóstico de TOC comparando su rendimiento en una tarea empleada tradicionalmente en la evaluación de la capacidad organizativa. Además, también se ha querido deducir si la capacidad organizativa u otras funciones ejecutivas, como la memoria o la inteligencia fluida, podrían servir como predictor de respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de TOC.

Para ello, el presente capítulo será dividido en dos estudios. El Estudio 1 se centrará en el estudio de la memoria de trabajo y la habilidad organizativa de personas con diagnóstico de TOC en comparación con una muestra de población general. Por otro lado, el Estudio 2 se ha basado en todas las personas diagnosticadas de TOC que completaron 12 semanas de tratamiento ininterrumpido y con la misma dosis. El objetivo es analizar las diferencias

a nivel ejecutivo entre personas que respondieron al tratamiento farmacológico y personas que no respondieron al tratamiento farmacológico con la pauta marcada, estableciendo cuáles son sus características neuropsicológicas y clínicas. Además, en base a este grupo de participantes, se realizará un análisis de predicción para intentar averiguar si las variables clínicas y de rendimiento ejecutivo recogidas en las entrevistas y evaluaciones son útiles para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico general y a diferentes combinaciones terapéuticas.

3.2. MATERIAL Y MÉTODO GENERAL

3.2.1. Muestra

Un total de 162 personas adultas (68 mujeres) con diagnóstico de TOC, con edades comprendidas entre los 18 y los 63 años y 95 participantes control (50 mujeres) formaron parte de esta investigación. . Todas las personas que formaron parte del grupo clínico habían recibido previamente un diagnóstico de TOC por parte de personal clínico cualificado, siguiendo los criterios establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición (DSM-IV), cuarta edición revisada (DSM-IV-TR) o quinta edición (DSM-5).

Las personas que formaron parte del grupo clínico fueron reclutadas en la Unidad Clínica y de Investigación del TOC del Departamento de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge (Barcelona), en la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (Santiago de Compostela) y en la Unidad de Salud Mental del Hospital Provincial de Conxo (Santiago de Compostela). Las personas que formaron parte del grupo control fueron reclutadas de la población general mediante la difusión del proyecto de investigación.

Se establecieron una serie de criterios de exclusión que condicionaron la participación en el estudio. Los criterios de exclusión para las personas con diagnóstico de TOC incluían el historial de abuso de sustancias en el momento de la evaluación o en los seis meses anteriores al estudio, la presencia de trastorno psicótico o la presencia de un diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista (TEA). En el caso del grupo control, el criterio de exclusión fue el diagnóstico de un trastorno del eje I o II.

Antes de que cada participante se incorporase al estudio, se registró formalmente el consentimiento informado por escrito, de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Bellvitge y el Comité de Ética en Investigación de Galicia.

3.2.2. Evaluación de la sintomatología obsesivo-compulsiva

Se realizó una evaluación de la sintomatología clínica antes de iniciar la pauta de tratamiento farmacológico con la dosis de eficacia terapéutica indicada para el tratamiento del TOC empleando la Escala Obsesiva Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989). El Y-BOCS es el cuestionario más utilizado por los clínicos para evaluar los síntomas obsesivos y/o compulsivos en pacientes con diagnóstico o sospecha de diagnóstico de TOC. Está compuesto de una serie de enunciados que reflejan los posibles subtipos de obsesiones y compulsiones que un paciente con TOC podría desarrollar y, además, ofrece una medida cuantitativa del grado de interferencia que causa en su vida diaria. El cuestionario se aplicó antes del ajuste

farmacológico de cada paciente con el objetivo de alcanzar la dosis de eficacia terapéutica, y una vez que cada paciente completó doce semanas de pauta terapéutica constante se aplicó de nuevo el cuestionario Y-BOCS.

3.2.3. Evaluación de la sintomatología emocional

3.2.3.1.Evaluación de la sintomatología depresiva

La evaluación de la sintomatología depresiva presente en el grupo clínico antes de ajustar la dosis de eficacia terapéutica para el TOC, se realizó mediante la aplicación de la Escala de Depresión de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) (Hamilton, 1960). Esta escala de evaluación de la sintomatología depresiva consta de 17 ítems formulados a partir de los criterios diagnósticos de depresión recogidos en el DSM. Cada ítem consta de cinco respuestas puntuables de 0 a 4 puntos, de modo que la puntuación mínima a obtener en este test es de 0 a 68 puntos, considerándose un valor superior a 23 como depresión muy severa. Este cuestionario fue aplicado para evaluar la presencia de síntomas depresivos antes y después de las doce semanas manteniendo la pauta de tratamiento farmacológico en su máximo de eficacia.

3.2.3.2.Evaluación de la sintomatología ansiosa

Se realizó una caracterización clínica de la sintomatología ansiosa de ambos grupos empleando el Subtest Ansiedad Estado del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (*State-Trait Anxiety Inventory*, STAI) (Spielberger et al., 1982). Este cuestionario de evaluación de la sintomatología ansiosa se divide en dos subtests: subtest Ansiedad-Rasgo y subtest Ansiedad-Estado. El primero de ellos está enfocado en la evaluación de la ansiedad presentada a nivel general en la vida diaria por la persona evaluada. Por otro lado, el subtest Ansiedad-Estado permite evaluar el nivel de sintomatología ansiosa presente en el momento de realización del cuestionario. Cada uno de los subtest se conforma de 20 preguntas, puntuables desde 0 puntos hasta 3 puntos, lo que permite obtener un intervalo de puntuaciones entre 0 y 120 puntos que deben ser baremados según el sexo y la edad de la persona evaluada. Los subtests pueden ser aplicados con uno independientemente del otro; en el caso del presente trabajo, se empleó el subtest Ansiedad-Estado con el objetivo de evaluar la presentación de síntomas ansiosos en el momento previo a la evaluación neuropsicológica.

3.2.4. Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica de cada participante también se llevó a cabo antes de alcanzar la dosis de tratamiento farmacológico que se mostrase eficaz contra las obsesiones y compulsiones. Para la evaluación neuropsicológica de las estrategias de organización y la memoria de trabajo, se utilizó el Test de copia de una Figura Compleja de Rey (ROCFT) (*Rey-Osterrieth Complex Figure Test*, Osterrieth, 1944; Rey, 2009). Se solicitó tanto a las personas que tomaron parte del grupo clínico como en el grupo control que copiasen una figura compleja de base geométrica. Después de treinta minutos, se les pidió que dibujaran lo que recordaban de la figura original, con el objetivo de evaluar su recuerdo tardío. La capacidad organizativa se puntuó en la condición de copia, mientras que la precisión del dibujo se evaluó tanto en la condición de copia como en la condición

de recuerdo tardío. La organización se evaluó con el sistema de Savage et al. (1999), dividiendo la figura en 5 segmentos (rectángulo base, 2 diagonales, línea media horizontal, línea media vertical y el vértice de un triángulo). La puntuación tiene en cuenta la construcción de cada uno de los 5 segmentos como unidades no fragmentadas, y las puntuaciones van de 0 a 6. La precisión se puntuó desde 0 a 36 puntos mediante el sistema de Meyers y Meyers (1995), dividiendo la figura en 18 segmentos y puntuándola según la precisión y la colocación de cada uno. Una correcta colocación y precisión del segmento se puntuó con 2 puntos. Se otorgó 1 punto en el caso de que el segmento fuese preciso y reconocible pero mal colocado, o en el caso de que el segmento estuviese bien colocado, pero resultase irreconocible. Finalmente, se puntuó con 0.5 puntos fragmentos que, a pesar de estar mal situados o incompletos siguiesen siendo reconocibles. No se otorgó ninguna puntuación en el caso de fragmentos irreconocibles o ausentes.

3.3. ESTUDIO 1. EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROPSICOLÓGICA DE LAS ALTERACIONES EJECUTIVAS PRESENTES EN EL TOC

3.3.1. Objetivo

El objetivo de este estudio fue comparar dos funciones cognitivas superiores, la memoria no verbal y las habilidades organizativas, en un grupo de personas pertenecientes a la población general y un grupo de pacientes con diagnóstico de TOC. Partimos de la hipótesis de que las habilidades organizativas y la memoria no verbal de personas con diagnóstico de TOC se presentarían significativamente más afectadas que en el grupo control.

3.3.2. Material y método

3.3.2.1.Muestra

La totalidad de la muestra recogida en el apartado *Material y método general* del presente capítulo ha formado parte de este primer estudio. Un total de 162 adultos (68 mujeres) con diagnóstico de TOC, con edades comprendidas entre los 18 y los 63 años (35,75±11,18 años) y 95 controles sanos (50 mujeres) con edades entre los 18 y los 64 años (37,65±12,88 años) formaron parte de este estudio. Las características de ambos grupos pueden comprobarse en la Tabla 3.

3.3.2.2.Evaluación clínica y neuropsicológica

El grupo clínico ha sido evaluado con la batería de pruebas que se indicaron en el apartado *Material y método general* del presente capítulo. Además, se realizó una recogida de datos sociodemográficos y clínicos relevantes para el estudio (edad, sexo, años de escolarización y años transcurridos desde el inicio del TOC). Las evaluaciones clínicas de cada paciente consistieron en la aplicación del cuestionario Y-BOCS para evaluar la sintomatología obsesivo-compulsiva, el cuestionario HDRS para evaluar la sintomatología depresiva que cada paciente pudiese presentar y el subtest Ansiedad Estado del Inventario STAI para evaluar el nivel de ansiedad en el momento de la evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas. La evaluación del

funcionamiento ejecutivo consistió en la aplicación del Test de copia de una Figura Compleja de Rey.

Las personas que formaron parte del grupo control fueron evaluadas siguiendo la misma metodología excepto en la aplicación del cuestionario Y-BOCS, el cuestionario HDRS y la pregunta sobre los años transcurridos desde el inicio del TOC.

3.3.2.3.Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron empleando el programa IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 26 para Windows (IBM Inc.).Se aplicó el estadístico *t* de Student (bilateral) o el estadístico χ^2 de Pearson para evaluar las diferencias sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas entre el grupo clínico y el grupo control. Asimismo, se realizaron análisis de correlación de Pearson bilaterales para conocer la correlación entre las variables sociodemográficas, clínicas y ejecutivas recogidas en el grupo clínico y en el grupo control.

Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos.

3.3.3. Resultados

3.3.3.1.Resultados sociodemográficos

Sesenta y ocho mujeres y 98 hombres con diagnóstico de TOC participaron en el Estudio 1. La muestra tenía entre 18 y 63 años, con una edad media de 35,75 años (DT=11,18). Las personas con diagnóstico de TOC tenían una media de 12,62 años de estudio (DT=3,11).

Tabla 3. Características sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas del grupo clínico y del grupo control (medias y desviaciones típicas)

		TOC (n=162)	Control (n=95)	*t*	*p*
Edad		35.75±11.18	37.65±12.88	-1.197	.233
Sexo (h/m)		94/68	45/50	-1.657	.099
Años de escolarización		12.62±3.11	13.18±3.50	-1.313	.190
ROCFT	Copia	33.32±3.28	33.52±2.78	-0.506	.322
	Recuerdo tardío	16.48±13.28	19.37±6.48	-1.983	.048*
	Organización	3.63±1.60	4.44±1.43	-4.058	<.001**
STAI	Estado	26.65±11.42	14.16±7.88	10.266	<.001**
HDRS		11.56±6.37	-		-
Y-BOCS	Total	25.72±5.55	-		-
	Obsesiones	12.97±2.73	-		-
	Compulsiones	12.75±3.14	-		-
Años desde el inicio del TOC		16.41±12.06	-		-

ROCFT: *Rey Osterrieth Complex Figure Test*; STAI: *State-Trait Anxiety inventory*; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*

*p<.05, **p<.01

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

No se presentaron diferencias entre los grupos en ninguna de las variables sociodemográficas recogidas. Las características del grupo clínico y del grupo control pueden consultarse en la Tabla 3.

3.3.3.2.Resultados clínicos y neuropsicológicos

El grupo clínico que formó parte del presente estudio ha presentado, de media, un nivel de sintomatología obsesivo-compulsiva de 25,72 puntos (DT=5,55). Según esta puntuación, el grupo clínico presenta una gravedad de TOC severa, según los rangos clínicos del Y-BOCS que se recogen en el Anexo II. En lo relativo a sintomatología depresiva, la puntuación de 11,56 puntos (DT=6,37) refleja una depresión ligera en el grupo clínico, según los rangos del HDRS recogidos en el Anexo II. Los análisis comparativos realizados basándose en la evaluación clínica de ambos grupos revelaron diferencias en los síntomas de ansiedad presentados. El grupo clínico de pacientes con diagnóstico de TOC presentó, de media, una mayor puntuación en el subtest Ansiedad Estado del cuestionario STAI, reflejando un nivel de ansiedad significativamente mayor en momentos previos a la evaluación (t=-4,058; p<.01) que el grupo de control.

En cuanto a la evaluación neuropsicológica mediante el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey, se encontraron diferencias significativas para la organización (p<.01) y el recuerdo tardío (p=.048), como puede consultarse en la Tabla 3. Las variables *precisión de la copia* y *organización de la copia* correlacionaron positivamente entre sí tanto en el grupo clínico como en el grupo control (p<.01 en ambos casos). Los resultados de los análisis de correlación pueden verse en la Tabla 4.

Tabla 4. Asociaciones entre variables sociodemográficas, clínicas y ejecutivas con las variables extraídas del Test de Copia de una Figura Compleja de Rey usando correlaciones de Pearson tanto para el grupo clínico como para el grupo control

	TOC			CONTROL		
	ROCFT (copia)	**ROCFT (recuerdo)**	**ROCFT (organización)**	**ROCFT (copia)**	**ROCFT (recuerdo)**	**ROCFT (organización)**
Edad	-.285**	-.177*	-0.066	-.410**	-.354**	-0.122
Sexo	-0.123	-0.124	0.077	-0.111	-.274**	0.028
Años de escolarización	.279**	.288**	.254**	.338**	.332**	0.144
STAI (Estado)	-.173*	-0.123	-0.119	-0.099	-.217*	-0.011
ROCFT (copia)	1	.243**	.321**	1	.617**	.424**
ROCFT (recuerdo)	.243**	1	.160*	.617**	1	.438**
ROCFT (organización)	.321**	.160*	1	.424**	.438**	1

STAI: State-Trait Anxiety Inventory; ROCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

*p<.05, **p<.01

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.4. Discusión

La afectación de las habilidades organizativas en pacientes con diagnóstico de TOC parece estar consensuada en la literatura científica como muestran varias revisiones bibliográficas (Chamberlain et al., 2005; Abramovitch et al., 2015). Además, ha sido

reportada por varios estudios como posible endofenotipo de la enfermedad (Segalás et al., 2010; de Vries et al., 2014).

En el presente estudio se ha realizado un análisis comparativo de las diferencias en el rendimiento ejecutivo, especialmente en las habilidades organizativas y la memoria no verbal, entre un grupo de 162 pacientes con diagnóstico de TOC y un grupo de participantes control pertenecientes a la población general. Para ello, se les realizaron evaluaciones sintomatológicas de la severidad del trastorno, así como de sintomatología comórbida como la depresión o la ansiedad. Con el objetivo de evaluar el funcionamiento ejecutivo, se aplicó el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey.

La tarea más ampliamente utilizada para evaluar las estrategias organizativas es el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey (Osterrieth, 1994; Rey, 2009), una tarea que permite realizar una evaluación cuantificable de las habilidades organizativas de una persona mediante la copia de una figura geométrica de gran complejidad. Pero además de ofrecer una medida de la organización, el test permite, mediante una etapa tardía de reproducción memorística de la figura, obtener una medida de la memoria no verbal de la persona evaluada.

En este trabajo, se han encontrado varias diferencias entre los grupos de personas con diagnóstico de TOC y el grupo control. Las personas diagnosticadas de TOC presentaron alteraciones en el procesamiento estratégico o en las estrategias de organización, valoradas en la etapa de copia de la figura del Test de copia de una Figura Compleja de Rey, como se ha venido reportando de forma amplia en la literatura (Savage et al., 1999; Savage et al., 2000; Choi et al., 2004; Shin et al., 2004; Buhlmann et al., 2006; Segalàs et al., 2010). De forma especial debe destacarse el trabajo de Savage y colaboradores en 1999, estudiando la capacidad organizativa de un grupo de pacientes sin tratamiento farmacológico pautado, y que inició la investigación sobre las posibles afectaciones organizativas en personas diagnosticadas de TOC, y la posible mediación que pueden ejercer sobre la memoria no verbal.

La muestra empleada en el presente estudio presenta una sintomatología obsesivo-compulsiva severa, superior a la de estudios en los que no se han hallado dichas afectaciones en las habilidades organizativas empleando el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey, como es el caso de los estudios llevados a cabo por Yun y colaboradores (2017) y Geller y colaboradores (2017). A pesar de esto, en el estudio de Geller y colaboradores, empleando una muestra pediátrica de 102 pacientes con diagnóstico de TOC, se corroboró la existencia de afectaciones en las habilidades organizativas mediante la aplicación de la subescala de Cubos de la escala de Wechsler.

Los resultados del presente trabajo han reportado que el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC ha presentado una alteración en el recuerdo tardío del Test de Copia de una Figura Compleja de Rey en comparación con el grupo control, realizando una reproducción diferida menos precisa de la figura. Los hallazgos obtenidos en el presente estudio apoyan y sustentan la consistencia de descubrimientos previos en la literatura que reportan alteraciones en las estrategias organizativas y afectaciones de la memoria no verbal, utilizando el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey, en pacientes con diagnóstico de TOC (Savage et al., 1999; Deckersbach et al., 2000; Choi et al., 2004; Shin et al., 2004; Penadés et al., 2005; Segalàs et al., 2008; Moritz et al., 2009; Shin et al., 2010; Segalás et al., 2010; Kashyap et al., 2013).

Además, en el presente estudio se ha detectado una relación entre las habilidades organizativas (evaluadas en la etapa de copia de la figura del Test de Copia de una Figura Compleja de Rey) y la memoria no verbal (evaluada según la precisión de la reproducción memorística de dicha figura) en ambos grupos. Dicha relación parece indicativa de que una peor organización de la figura en la copia, que se realiza en una primera etapa de la tarea, podría estar condicionando el recuerdo de la misma, lo que se alinea con los hallazgos de estudios anteriores (Savage et al., 1999; Savage et al., 1999; Dechersbach et al., 2000; Kuelz et al., 2004; Kashyap et al., 2013). De hecho, se ha destacado la posibilidad de que las alteraciones en la memoria no verbal podrían ocurrir solamente cuando se requiere la presencia de habilidades organizativas, y que en el caso contrario se mantendrían preservadas (Chamberlain et al., 2005). Es por ello que la afectación de la memoria no verbal de personas con diagnóstico de TOC hallada en el presente estudio debería ser tomada con cautela. Abramovitch y colaboradores (2013) alertaron de los numerosos estudios que han empleado el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey para refrendar la existencia de afectaciones en la memoria no verbal, ofreciendo una medida sesgada por unas estrategias organizativas afectadas.

Sin embargo, otros estudios que han evaluado la memoria no verbal sin dependencia de las habilidades organizativas como el estudio llevado a cabo por Savage y colaboradores (2000) y Li y colaboradores (2012), han detectado afectaciones en la memoria de pacientes con diagnóstico de TOC a corto y largo plazo con independencia de la capacidad de organización.

En la literatura podemos comprobar varios estudios que han propuesto que la sintomatología de las personas con diagnóstico de TOC podría ejercer una modulación de la memoria no verbal. El estudio realizado por Moritz y colaboradores (2009) reporta la presencia de afectaciones en la memoria no verbal sólo en casos en los que la comorbilidad depresiva es ligeramente elevada, como es el caso de la muestra empleada en el presente estudio. Otro tipo de relaciones con la afectación de la memoria no verbal y las habilidades organizativas son la presencia de un determinado subtipo sintomatológico de TOC, como propusieron Jang y colaboradores (2010). En este estudio, se relacionaron las habilidades organizativas con un subtipo de TOC obsesivo y de comprobación, mientras la memoria no verbal se relacionaba con la presentación de un subtipo sintomatológico de orden y simetría. De esta forma se sugería otro tipo de modulación diferente de la que se viene sustentando entre las habilidades organizativas y la memoria no verbal, de modo que se dirige el foco a que sean determinados subtipos sintomatológicos que cada paciente pueda presentar los que modulen el funcionamiento ejecutivo.

En lo que se refiere a la afectación de comorbilidades sintomatológicas, todas las personas del grupo clínico presentaron una sintomatología ansiosa más alta que las personas que formaron parte del grupo control en momentos previos a la realización del Test de copia de una Figura Compleja de Rey. Los niveles de ansiedad del grupo con diagnóstico de TOC estuvieron asociados a la realización de una copia de la figura más precisa y eficaz, mientras en el caso del grupo control, la asociación fue con el recuerdo tardío y no con la copia. Esto contrasta con resultados ya descritos en la literatura (Shin et al., 2004), que sugieren que los niveles de ansiedad más altos se asociaron con una organización más pobre, causando así un deterioro tanto en la precisión de la copia como en la reproducción memorística de la figura del Test de Copia de una Figura Compleja de Rey. Por el contrario, hallazgos de Moritz y colaboradores (2003) y Segalás y

colaboradores (2008) reportan que la precisión de la copia presentaría una asociación negativa no con los niveles de ansiedad sino con la sintomatología depresiva.

A pesar de que los resultados parecen reforzar hallazgos ya recogidos en la literatura, lo cierto es que el estudio no está libre de limitaciones, y debemos considerar el desequilibrio de la muestra como la principal limitación. A pesar de que no existieron diferencias significativas en cuanto a la edad, el sexo o los años de escolarización, la muestra de control fue menor que la representación clínica en el estudio. Otra limitación del estudio ha sido el no haber contado con una evaluación de la memoria que no dependiese de las habilidades organizativas, como es el caso de la medida obtenida en el Test de Copia de una Figura Compleja.

Estudios futuros deberían controlar los desbalances en la muestra, con la finalidad de extraer conclusiones más firmes, además de controlar los subtipos sintomatológicos del TOC y asegurar la representatividad de todas las personas afectadas por un trastorno tan heterogéneo en la generalización de resultados. Sería también interesante recoger información complementaria que el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey puede aportar, como el tiempo requerido para completar cada etapa del test o la realización de una evaluación del recuerdo más inmediato. Como se ha indicado también, sería interesante poder contar con medidas de la memoria que no resultasen dependientes de las estrategias organizativas.

3.3.5. Conclusiones

El presente estudio ha sido útil para aportar nuevos resultados que sostienen la afectación ejecutiva de las personas diagnosticadas con TOC. Se ha detectado la presencia de déficits organizativos, lo cual aporta nuevas evidencias útiles para el reconocimiento de alteraciones en esta función ejecutiva como endofenotipo de la enfermedad.

Además, se ha detectado la presencia de afectaciones en la memoria no verbal, aportando nuevas evidencias de la mediación de las habilidades organizativas en la afectación de este tipo de memoria.

3.4. Estudio 2. Predictores de respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de TOC

3.4.1. Objetivo

El objetivo de este estudio ha sido analizar las diferencias en habilidades organizativas y memoria no verbal de pacientes con diagnóstico de TOC en función de si mostraron respuesta a una pauta de tratamiento farmacológico mantenido durante 12 semanas, en comparación con pacientes que no respondieron al tratamiento pautado. Además, se ha querido probar si las funciones cognitivas pueden predecir la respuesta a una estrategia de tratamiento farmacológico específica.

La hipótesis de partida fue que habría diferencias entre pacientes que responden al tratamiento farmacológico y aquellos que no responden al tratamiento farmacológico, no sólo a nivel ejecutivo sino en otras variables cognitivas como la inteligencia fluida y variables sociodemográficas.

También se ha hipotetizado que las disfunciones neuropsicológicas serían un factor clave para predecir la respuesta al tratamiento, independientemente del nivel de resistencia al tratamiento farmacológico en el que se encuentre la persona afectada por el TOC.

3.4.2. Material y método

3.4.2.1.Muestra

Del total de la muestra se seleccionaron a los 135 participantes con diagnóstico de TOC que habían completado l2 semanas de tratamiento farmacológico sin experimentar cambios en la pauta o en la dosis de aplicación, y se sometieron a una evaluación post-tratamiento. El grupo de participantes que tomó parte en este segundo estudio consistió en 78 hombres y 57 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 63 años de edad (36,46±11,41). Los datos demográficos de este grupo pueden ser consultados en la Tabla 5.

Tabla 5. Características sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas de pacientes con diagnóstico de TOC (medias y desviaciones típicas) con respuesta y sin respuesta al tratamiento

Variable	**Con respuesta (n=72)**	**Sin respuesta (n=63)**	***t***	***p***
Edad	34.49±11.47	38.72±11.00	2.216	.028*
Sexo (hombres/mujeres)	42/30	36/27		
Años de escolarización	12.89±2.89	11.77±2.94	-2.267	.025*
Edad de inicio del TOC	20.47±8.65	19.34±9.01	-0.756	.451
Años desde el inicio del TOC	14.01±10.96	19.39±13.34	2.600	.011*
Dígitos (Directo)	9.57±2.17	8.54±2.07	-2.850	.005**
Dígitos (Inverso)	6.28±1.90	5.58±2.08	-2.074	.040*
Dígitos (Total)	15.85±3.65	14.12±3.68	-2.774	.006**
Matrices Progresivas de Raven	9.62±1.97	8.44±2.44	-3.094	.002**
STAI (Estado)	23.28±10.98	29.69±10.21	3.547	.001**
ROCFT (copia)	33.53±3.03	32.65±3.74	-1.542	.125
ROCFT (recuerdo tardío)	16.32±6.98	14.60±18.80	-0.734	.464
ROCFT (organización)	3.85±1.59	3.18±1.52	-2.515	.013*
HDRS	9.99±4.68	13.75±5.75	4.257	<.001**
Y-BOCS (total)	24.82±4.38	28.12±4.82	4.225	<.001**
Reducción Y-BOCS (porcentaje)	41.86±7.59	13.92±7.80	-21.601	<.001**
Estrategia farmacológica	36 Mono ISRS	9 Mono ISRS		
	12 Mono IRS	17 Mono IRS		
	11 Combi ISRS+IRS	18 Combi ISRS+IRS		
	13 Combi IRS+APS	19 Combi IRS+APS		

Combi IRS+ISRS: Terapia combinada Inhibidor Selectivo de Recaptación de Serotonina+Inhibidor de Recaptación de Serotonina, Combi IRS+APS: Terapia combinada Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina+antipsicótico; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; Mono ISRS : Monoterapia con Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; Mono IRS: Monoterapia con inhibidor de la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

recaptación de serotonina; *ROCFT: Rey Osterrieth Complex Figure Test*; *STAI: State-Trait Anxiety inventory*; Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*

*p<.05, **p<.01

Siguiendo la clasificación propuesta por Pallanti y colaboradores (2002), se clasificó a cada participante dentro de cuatro niveles de refractariedad: 45 pacientes fueron clasificados en el nivel I de la clasificación, con la prescripción de un ISRS; 29 pacientes se clasificaron en el nivel V, siguiendo una pauta farmacológica del antidepresivo tricíclico clomipramina (inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina, ISR); 29 pacientes habían seguido un tratamiento con una combinación de ISRS y clomipramina perteneciendo así al nivel VI de refractariedad de la clasificación de Pallanti; y 32 pacientes fueron clasificados dentro del nivel VII de refractariedad habiéndoles sido prescrita una combinación de un ISR y un antipsicótico. En la Tabla 5 se puede encontrar más información sobre la distribución de los grupos y el nivel de refractariedad.

3.4.2.2.Evaluación neuropsicológica

Además de las evaluaciones con los instrumentos indicados y descritos en el apartado "Material y método general", las personas que formaron parte del Estudio 2 también completaron las siguientes evaluaciones:

3.4.2.2.1. Formas directas e inversas de la subescala de Dígitos de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler-IV (WAIS-IV) (Wechsler et al., 2008).

Estas dos tareas son útiles para evaluar funciones ejecutivas como son la memoria (tanto inmediata como de trabajo), la capacidad de secuenciación, la planificación y la flexibilidad cognitiva. Además, permite evaluar algunos constructos auxiliares como la atención. La forma directa de esta subescala consiste en que cada participante repita en voz alta una secuencia de números que le ha sido enumerada verbalmente de la misma forma en que le han sido enunciados. La forma inversa consiste en la presentación verbal de secuencias de números que cada participante debe repetir en voz alta en la forma inversa en que la secuencia de números le fue presentada.

3.4.2.2.2. Matrices progresivas de Raven (Raven, 2003).

Esta prueba se basa en la presentación de figuras consistentes en patrones incompletos y seis opciones de respuesta de entre las cuales cada participante debe seleccionar la que completa la figura. Los patrones incrementan su dificultad a medida que avanza la prueba. Las Matrices progresivas de Raven permiten cuantificar la capacidad intelectual general no verbal, la resolución de problemas y el razonamiento abstracto y analítico.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.4.2.3.Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron empleando el programa IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 26 para Windows (IBM Inc.). Se utilizó el estadístico t de Student (bilateral) o el estadístico χ^2 de Pearson para establecer

comparativas entre los grupos que respondieron y los que no respondieron al tratamiento farmacológicos.

Con el propósito de crear modelos de predicción de la respuesta al tratamiento farmacológico, se realizaron análisis de regresión logística por pasos en cada nivel de refractariedad, así como en la muestra de 135 participantes con el objetivo de establecer un modelo de regresión de la respuesta general.

Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos.

3.4.3. Resultados

A continuación, se realizará una presentación de los resultados obtenidos respecto a las variables sociodemográficas de ambos grupos. Además, se presentarán los resultados de los análisis para establecer comparaciones a nivel clínico y neuropsicológico entre el grupo de pacientes que respondieron al tratamiento farmacológico pautado y el grupo con peor respuesta al mismo.

3.4.3.1.Resultados sociodemográficos

El grupo de pacientes con respuesta al tratamiento estuvo formado por 42 hombres y 30 mujeres; mientras 27 mujeres y 36 hombres formaron parte del grupo de personas que no respondieron al tratamiento farmacológico pautado. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad y los años de estudio entre el grupo que respondió al tratamiento farmacológico pautado y el grupo que no respondió al mismo (Tabla 5). El grupo de personas con respuesta al tratamiento es un grupo significativamente más joven (p=.028) y con más años de estudio completados (p=.025) con respecto al grupo no respondedor.

3.4.3.2.Resultados clínicos y neuropsicológicos

La Tabla 5 muestra las puntuaciones medias en las tareas de evaluación de las funciones ejecutivas y de la inteligencia fluida. A nivel ejecutivo, utilizando el Test de copia de una Figura Compleja de Rey, sólo hubo diferencias para la organización de copias (p=.013), mientras que se encontraron diferencias en el subtest de Dígitos Directos e Inversos (p<.01 y p=.04, respectivamente), así como en la puntuación total de Dígitos (p<.01) y en las matrices progresivas de Raven (p<.01) entre los dos grupos.

En cuanto a los síntomas clínicos, aquellas personas con diagnóstico de TOC que no respondieron a la pauta farmacológica presentaron síntomas depresivos y ansiosos significativamente más graves que las personas diagnosticadas de TOC que sí respondieron a la pauta prescrita (p<.01 en ambos casos). Asimismo, las personas que no respondieron al tratamiento farmacológico pautado presentaron puntuaciones más altas en el Y-BOCS total (p<.01), así como en las subescalas de obsesiones (p<.01) y compulsiones (p<.01). Los grupos no presentaron diferencias en la edad media de inicio del trastorno, pero sí en los años de duración del mismo (p=.011), siendo tiempos más dilatados en el grupo de pacientes que no respondieron al tratamiento.

Por tanto, el porcentaje de reducción de Y-BOCS tras el tratamiento fue significativamente mayor (p<.01) en el grupo que respondió, con una media de reducción de Y-BOCS del 41,86% (DT=7,59) frente a un porcentaje de reducción del 13,92% (DT=7,80). Todos estos datos pueden consultarse en la Tabla 5.

3.4.3.3.Predictores de respuesta al tratamiento farmacológico

Las variables que conforman el mejor modelo predictor de respuesta al tratamiento general se pueden comprobar en la Tabla 6, y fueron las siguientes:

- Síntomas depresivos: el modelo recoge que puntuaciones más bajas en el cuestionario HDRS previo al inicio del tratamiento farmacológico predecían la respuesta al mismo (p<.01).
- Sintomatología del TOC: puntuaciones bajas en el cuestionario Y-BOCS antes del inicio del tratamiento pueden ayudar a predecir la respuesta al mismo (p<.01).
- Inteligencia fluida: el modelo recoge que puntuaciones altas en las matrices progresivas de Raven predecían la respuesta al tratamiento en este modelo (p<.01).
- Funciones ejecutivas: las puntuaciones más altas en memoria de trabajo reflejadas en el subtest de dígitos directos de la escala de Wechsler (p<.01) resultaron ser predictores de la respuesta al tratamiento junto con las demás variables presentadas.

Tabla 6. Modelo predictor de respuesta al tratamiento

Variables predictoras		Coeficiente	Error estándar	*p*
(Constante)		34.533	9.114	<.001**
Clínicas	Y-BOCS	-1.005	.259	<.001**
	HDRS	-.739	.225	.001**
Inteligencia fluida	Matrices de Raven	1.645	.494	.001**
Memoria de trabajo	Dígitos (directos)	1.589	.523	.003**

Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*

Regresión lineal: variable dependiente: porcentaje de reducción del Y-BOCS (respuesta al tratamiento).

*p<.05, **p<.01

Cuando realizamos el análisis de predicción estratificando el grupo según el nivel de resistencia al tratamiento, encontramos que las variables neuropsicológicas junto con las variables clínicas, predecían la respuesta al tratamiento en todos los estratos, es decir, independientemente del nivel de resistencia al tratamiento.

El modelo predictor de la respuesta al tratamiento con ISRS en monoterapia identificado en este estudio presenta una R^2 de 0.285. Las variables identificadas en este modelo como predictores de la respuesta en este nivel de resistencia farmacológica fueron las siguientes (Tabla 7):

- Síntomas clínicos: las puntuaciones más bajas en el subtest Ansiedad Estado del cuestionario STAI antes del inicio del tratamiento farmacológico resultaron predictores de la respuesta a la monoterapia con ISRS (p<.01).
- Funciones ejecutivas: una mejor organización de la copia de la figura del Test de copia de una Figura Compleja de Rey ha sido identificada como un predictor de respuesta al tratamiento con ISRS (p=.014) en este modelo.

En lo que respecta a la respuesta a la clomipramina (IRS) en monoterapia, el modelo predictor de la respuesta a esta pauta farmacológica presentó una R^2 de 0.416, y las

variables que lo conforman son relacionadas con la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva.

- Funciones ejecutivas (Memoria de trabajo): Puntuaciones altas en la forma directa del subtest de Dígitos del test de Inteligencia de Wechsler (p<.01) han resultado predictores de la respuesta al IRS en monoterapia
- Funciones ejecutivas (Memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva): Puntuaciones bajas en la forma inversa del subtest de Dígitos del test de Inteligencia de Wechsler (p<.01) han resultado predictores de la respuesta al IRS en monoterapia.

Tabla 7. Modelos de predicción de respuesta para la monoterapia con ISRS, monoterapia con clomipramina, tratamiento combinado de ISRS y clomipramina, y tratamiento combinado de clomipramina con un antipsicótico

Estrategia farmacológica	Variables predictoras		Coeficiente	EE	*p*	R^2
Mono ISRS	(Constante)		38.230	5.489	<.001	0.285
	Clínicas	STAI	-.415	.141	.005	
	Estrategias organizativas	ROCFT (Organización)	2.450	.955	.014	
Mono IRS	(Constante)		-.893	10.416	.932	0.416
	Memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva	Dígitos (directos)	7.191	1.672	<.001	
		Dígitos (inversos)	-6.077	1.915	.004	
Combi IRS+ISRS	(Constante)		50.015	19.146	.015	0.359
	Clínicas	Y-BOCS	-1.628	.626	.015	
	Memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva	Dígitos (inversos)	3.080	1.289	.024	
Combi IRS+APS	(Constante)		75.600	10.670	<.001	0.538
	Clínicas	STAI	-.930	.182	<.001	
	Sociodemográficas	Edad	-.562	.216	.015	
	Memoria no verbal	ROCFT (Recuerdo tardío)	-.160	.076	.044	

Combi IRS+ISRS: Terapia combinada de Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina+ Inhibidor de la Recaptación de Serotonina(clomipramina), Combi IRS+APS: Terapia combinada de Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina+ antipsicótico; EE: Error Estándar; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; Mono ISRS : Monoterapia con Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; Mono IRS: Monoterapia con antidepresivo tricíclico (inhibidor de la recaptación de serotonina, clomipramina); *ROCFT: Rey Osterrieth Complex Figure Test*; *STAI: State-Trait Anxiety inventory*; Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*

*p<.05, **p<.01

Se ha identificado un modelo predictor de respuesta al tratamiento combinado de ISRS y clomipramina con una R^2 de 0.359 y que está compuesto por variables clínicas y de memoria de trabajo.

- Síntomas clínicos: una sintomatología más leve, representada por puntuaciones más bajas en el Y-BOCS ha resultado ser predictora de la respuesta al tratamiento combinado de ISRS y clomipramina (p=.015).

- Funciones ejecutivas (memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva): puntuaciones más altas en el subtest Dígitos inversos de la prueba de Dígitos resultaron predictores de la respuesta al tratamiento con ISRS combinado con clomipramina (p=.024).

Finalmente, el modelo con mejor capacidad predictiva es el identificado para predecir la respuesta a una pauta farmacológica que combine un IRS con un antipsicótico, con una R^2 de 0.538, conformado por múltiples variables.

- Variables sociodemográficas: una menor edad en el momento de tratamiento ha resultado predecir la respuesta la pauta combinada de IRS con antipsicótico (p=.015).
- Síntomas clínicos: las puntuaciones más bajas en el subtest Ansiedad Estado del cuestionario STAI antes del inicio del tratamiento farmacológico se identificaron como predictores de la respuesta al tratamiento combinado de clomipramina con antipsicótico (p<.01) en este modelo predictivo.
- Funciones ejecutivas (memoria no verbal): una precisión más baja en la reproducción de memoria de la figura del Test de copia de una Figura Compleja de Rey se ha identificado como predictor de respuesta al tratamiento farmacológico en este modelo (p=.044).

3.4.4. Discusión

El TOC es una patología cuyos síntomas, debido a su heterogeneidad, pueden ser abordados desde distintas perspectivas terapéuticas. La primera vía de tratamiento suele ser la TCC y/o el tratamiento farmacológico con ISRS en monoterapia (Pallanti et al., 2002; Gruner y Pittenger, 2017). Sin embargo, poco más del 50% de las personas diagnosticadas de TOC responden a esta pauta terapéutica (Gruner y Pitternger, 2017), de modo que, conocer el perfil de cada persona que muestra respuesta al tratamiento farmacológico y poder predecir la respuesta a cada estrategia farmacológica es algo esencial.

En este segundo estudio, hemos estudiado las diferencias en diversas funciones ejecutivas como la memoria, la capacidad organizativa o la inteligencia fluida entre pacientes que mostraron respuesta terapéutica al tratamiento farmacológico pautado y pacientes que no lo hicieron, así como también se ha llevado a cabo la predicción de la respuesta farmacológica al tratamiento general y en distintos niveles de resistencia farmacológica. Se ha analizado la capacidad predictiva de diversas características clínicas y neuropsicológicas para la resistencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de TOC, así como el uso de variables sociodemográficas (edad y años de estudio), clínicas (medidas de síntomas ansiosos, depresivos y de TOC) y cognitivas (medidas de funciones ejecutivas) para predecir la respuesta al tratamiento, siguiendo el camino iniciado por otros estudios como el de Fontenelle y colaboradores (2001), Cavedini y colaboradores (2002) y D'Alcante y colaboradores (2012).

Los hallazgos reportados en este estudio en relación con las comparaciones entre pacientes que responden al tratamiento farmacológico pautado y pacientes que no responden al tratamiento farmacológico, sugieren un perfil sociodemográfico y clínico específico para los que responden al TOC. Se trata de personas de mediana edad, con un inicio más tardío y un curso más corto del trastorno, mientras que el grupo no respondedor presenta un inicio más temprano del TOC y un curso crónico en su patología (Ferrão et

al., 2006). Además, las personas del grupo respondedor tendían a presentar puntuaciones más bajas en el Y-BOCS, mientras que las personas que no respondieron al tratamiento pautado presentaban mayores puntuaciones sintomatológicas, coincidiendo con estudios previos (Hollander et al., 2002; Ferrão et al., 2006; Storch et al., 2008). Aquellas personas que mostraron buena respuesta al tratamiento también presentaron niveles más bajos de depresión y ansiedad, las cuales se evaluaron con el HDRS y el STAI estado antes de la administración del Test de copia de una Figura Compleja de Rey, respectivamente.

Asimismo, a nivel ejecutivo, las personas con respuesta al tratamiento pautado soportaron mayores cargas de memoria de trabajo y mostraban mejores capacidades de flexibilidad cognitiva, reflejadas en puntuaciones más altas en las subpruebas de Dígitos Directos e Inversos, respectivamente. Sus estrategias organizativas y su inteligencia fluida también parecían ser mejores en comparación con pacientes sin respuesta al tratamiento, como indican la organización de copia de la figura del Test de copia de una Figura Compleja de Rey y el Test de Matrices Progresivas de Raven. Las alteraciones de funcionamiento más severas asociadas a una peor respuesta al tratamiento, ya habían sido recogidas en la literatura (Storch et al., 2008; Gong et al., 2017).

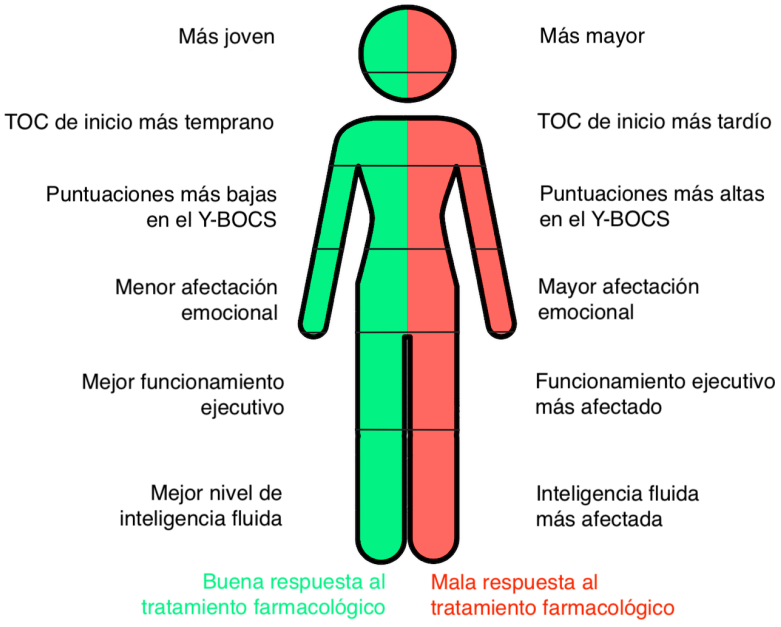


Figura 5. Perfil comparativo de un paciente con TOC que presenta respuesta y otro que no presenta respuesta al tratamiento farmacológico.

A pesar de las diferencias descritas entre pacientes que respondieron al tratamiento farmacológico pautado y pacientes que no lo hicieron, nuestra hipótesis de las funciones ejecutivas evaluadas como predictores de la respuesta al tratamiento no fue confirmada por los resultados obtenidos en el modelo predictivo probado. Las estrategias organizativas y la memoria no verbal no predijeron la respuesta al tratamiento en general. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio reportan que una memoria de trabajo preservada, evaluada con la forma directa del subtest de Dígitos de la escala de Inteligencia de Wechsler ha resultado un predictor de la respuesta farmacológica general, en un modelo que también incluye una severidad obsesivo-compulsiva leve, niveles bajos de sintomatología depresiva, y una inteligencia fluida bien conservada.

Las habilidades organizativas han resultado un predictor de respuesta al tratamiento, pero sólo al tratamiento con ISRS en monoterapia. En concreto, se ha obtenido un modelo que combina una buena estrategia organizativa con puntuaciones bajas de sintomatología ansiosa como variables predictoras de la respuesta al tratamiento con ISRS en monoterapia. Se establece de esta forma una relación entre las funciones neuropsicológicas y las emociones, de igual forma que ya se había reportado en otras patologías: la regulación de las emociones parece estar mediada por el funcionamiento ejecutivo en el TEA (Fernández-Prieto et al., 2020) o en el trastorno por abuso de sustancias (Marceau et al., 2018). Múltiples estudios apoyan la existencia de la desregulación emocional como mediadores de una función ejecutiva alterada en el TOC (Packard y Goodman, 2012; Gonçalves et al., 2016a; Gonçalves et al., 2016b; Goodman, et al., 2017; Tubío-Fungueiriño et al., 2020). A partir de esto, se sugiere que la regulación de las emociones puede actuar como un factor modulador de las disfunciones ejecutivas observadas en el TOC.

En su estudio sobre el papel de las funciones ejecutivas en la respuesta al tratamiento del TOC, Shin y colaboradores (2010) ya avanzaron la importancia de considerar la mediación que pueden jugar las variables clínicas. Ackerman y colaboradores (1994) también reportaron que ciertas variables clínicas, como la edad de inicio del trastorno y la depresión, podrían actuar como predictores de la respuesta al tratamiento, aunque esta relación parecía no ser lineal. En el presente estudio se ha observado una capacidad predictiva de las variables clínicas para la respuesta al tratamiento, mientras que no fue así para las variables neuropsicológicas evaluadas. Los resultados obtenidos en este estudio se alinean con la aportación de estos autores, que destacaban el papel de la información clínica en las predicciones de respuesta al tratamiento.

En el presente trabajo se ha empleado una amplia muestra de pacientes que se evaluaron en las fases inicial y posterior al tratamiento y que se clasificaron como grupo respondedor o grupo no respondedor, siguiendo diferentes pautas farmacológicas recetadas en el caso de cada participante. En pacientes tratados con monoterapia con ISRS, la respuesta al tratamiento puede predecirse mediante niveles bajos de ansiedad medidos con el subtest Ansiedad-Estado del STAI y puntuaciones altas en la organización de la copia de la figura en el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey. En cuanto a las restantes estrategias farmacológicas, las funciones ejecutivas parecen desempeñar un papel predictivo de la respuesta, como apuntaron estudios previos (Fontenelle et al., 2001; Cavedini et al., 2002; D'Alcante et al., 2012).

Dependiendo del grado de afectación de la memoria de trabajo y de la flexibilidad cognitiva, obtenida en la evaluación con la forma inversa del subtest de Dígitos, la persona con diagnóstico de TOC responderá mejor a una estrategia farmacológica u otra: si la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva están poco afectadas la respuesta será mejor a la combinación IRS +ISRS mientras que si la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva están más afectadas la respuesta será mejor a la monoterapia con IRS. D'Alcante y colaboradores (2012), reportaron que una flexibilidad cognitiva preservada predice una buena respuesta a la TCC y ofrece una peor respuesta al ISRS en monoterapia.

La predicción de la respuesta a las distintas estrategias farmacológicas posibles en el TOC es un proceso complejo. En el presente trabajo se han detectado una serie de predictores útiles para conocer cómo responderá cada persona al tratamiento pautado según su funcionamiento ejecutivo, según sus síntomas clínicos y según su edad, poniendo el foco en la importancia de la detección temprana de los síntomas. Sería

interesante, además de las variables mencionadas, contar con información de otras variables que ayuden en la predicción de la respuesta al tratamiento. Estudios futuros deberían abordar desde un punto de vista multidisciplinar la predicción de la respuesta al tratamiento farmacológico en el TOC, de cara a priorizar un tratamiento personalizado en cada caso. Desde el campo de la genética, existen estudios de predicción de la respuesta farmacológica a los SRI mediante análisis de GWAS, que han reportado la presencia de determinados polimorfismos de nucleótido único (en inglés *Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) que se han asociado de forma clara o sugerente a la respuesta al tratamiento farmacológico con SRI (Qin et al., 2016).

La principal limitación del presente Estudio 2 fue la falta de representación de algunos de los niveles de resistencia farmacológica propuestos por Pallanti et al. (2002), impidiendo la predicción para todas las posibles estrategias farmacológicas seguidas en el tratamiento del TOC. Las investigaciones futuras deberían replicacar la metodología aplicada en este estudio en muestras más amplias. Además, sería muy enriquecedor incluir datos de neuroimagen de momentos previos y posteriores al efecto del tratamiento, lo que permitiría identificar las mejores estrategias farmacológicas para la mejora de la función ejecutiva a través del cambio en los sustratos neuroanatómicos y/o neurofuncionales. Por otro lado, una evaluación basada en neuroimagen podría ofrecer otro tipo de información, como determinados patrones de activación cerebral alterados, como predictores de respuesta al tratamiento, del modo que Hoexter y colaboradores (2015) reportaron.

3.4.5. Conclusiones

El presente estudio ha permitido establecer un perfil comparativo entre pacientes con diagnóstico de TOC que presentan una mejor respuesta farmacológica y pacientes que no responden al tratamiento pautado.

Algunas características asociadas a una mejor respuesta farmacológica son una menor gravedad sintomatológica tanto obsesivo-compulsiva como comórbida y una menor cantidad de años de afectación por el trastorno. También encontramos que pacientes con una mejor respuesta farmacológica, independientemente de su nivel de resistencia, parecen presentar un mejor funcionamiento ejecutivo y un mayor nivel de inteligencia fluida.

La capacidad organizativa desempeña un papel como predictor de la respuesta a la monoterapia con ISRS en un modelo predictor en el que se añade información de la sintomatología ansiosa asociada. Asimismo, la flexibilidad cognitiva y la memoria han resultado predictores de la respuesta al tratamiento farmacológico en la estrategia de tratamiento combinado ISR + antipsicótico.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4. CAPÍTULO 2: ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TOC EN DIFERENTES CONTEXTOS EMOCIONALES

Parte del contenido del presente capítulo ha sido publicado como Tubío Fungueiriño, M.[1], Fernández Prieto, M.[2], Carvalho, S.[3], Leite, J.[4], Carracedo, Á.[5], & Gonçalves, Ó. F.[3] (2020). Executive impairments in Obsessive Compulsive Disorder: A systematic review with emotional and non-emotional paradigms. *Psicothema*, *32*(1), 24–32. https://doi.org/10.7334/psicothema2019.187

1. Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España
2. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España
3. University of Minho, Braga, Portugal
4. Universidade Portucalense, Porto, Portugal
5. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX), Santiago de Compostela, España

---

El Trastorno Obsesivo Compulsivo es una patología cuya definición engloba la imposibilidad de resistirse a la emisión de conductas rígidas, ritualizadas e inflexibles. Estas conductas, conocidas como compulsiones, tienen una función asociada de neutralización de la ansiedad que provocan las obsesiones (APA, 2013).

Estas acciones que parecen imposibles de inhibir y que siempre se llevan a cabo de forma ritualizada e inflexible, podrían estar indicando afectaciones del funcionamiento ejecutivo, específicamente en el control inhibitorio, pero también se recogen otras afectaciones importantes como alteraciones en la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo, como se ha evidenciado en la literatura (Abramovitch et al., 2013; Abramovitch y Cooperman, 2015). Sin embargo, y como la mayoría de trabajos han recogido a lo largo del tiempo, todavía existen dudas a la hora de consensuar el grado de deterioro de las funciones ejecutivas en el TOC (Kashyap et al., 2013; Gruner y Pittenger, 2017; Yun et al., 2017).

Las investigaciones llevadas a cabo en el campo de las funciones ejecutivas en el Trastorno Obsesivo Compulsivo parecen concordar con que las personas con diagnóstico de TOC suelen presentar alteraciones en las habilidades organizativas, llegando a señalar estas afectaciones como posible endofenotipo de la enfermedad (Segalás et al., 2010; de Vries et al., 2014). Además, también se destacó que estas afectaciones podrían

condicionar a otras funciones ejecutivas como la memoria no verbal (Savage et al., 1999; Savage et al., 1999; Dechersbach et al., 2000; Kuelz et al., 2004; Kashyap et al., 2013).

Parte de la evidencia para caracterizar el TOC como un trastorno que lleva asociado un marcado deterioro ejecutivo proviene también de estudios que muestran modificaciones estructurales o patrones de activación alterados en regiones cerebrales como la corteza prefrontal (para las funciones ejecutivas) o la región talámica (para la memoria de trabajo) (Stuss y Knight, 2002; Shah et al., 2008; Gonçalves et al., 2016b).

Las regiones prefrontales ejercen también un papel en el funcionamiento emocional, existen indicios de que las emociones podrían interferir con las funciones ejecutivas per se (por ejemplo, el estado de ánimo de la persona evaluada) en paradigmas que emplean estímulos neutros, pero también por la influencia que estímulos emocionales evocan en tareas ejecutivas que emplean contextos emocionales (Song et al., 2017). Esto no es diferente en las personas que sufren de TOC, ya que la evidencia sugiere que las personas afectadas por este trastorno muestran importantes afectaciones emocionales (Kang et al., 2012; Daros et al., 2014; Gonçalves et al., 2016a; Gonçalves et al., 2016b) y en el procesamiento emocional (Aigner et al., 2007).

A pesar de las evidencias a favor de que las funciones ejecutivas, especialmente el control inhibitorio, de personas con diagnóstico de TOC pueden verse moduladas por las emociones, son pocos los trabajos llevados a cabo hasta el momento para estudiar la relación entre dos constructos que habitualmente no suelen investigarse en conjunto, tal y como Bartholomew y colaboradores (2021) recogen en una reciente revisión.

Dado que hasta la publicación del DSM-5 (APA, 2013) el TOC estaba considerado como un Trastorno de Ansiedad, no es de extrañar que las alteraciones emocionales puedan estar asociados con la existencia de déficits ejecutivos como se ha reportado en la literatura (Storch et al., 2010; Kang et al., 2012; Gonçalves et al., 2016b).

La coexistencia de alteraciones ejecutivas y emocionales podría ser causada por un desequilibrio de la activación entre las regiones ventrales y dorsales (Mataix-Cols y van den Heuvel, 2006; Gonçalves et al., 2016a; Theiss et al., 2019), la disociación frontal-posterior (Gonçalves et al., 2010) o incluso el desequilibrio interhemisférico (Gonçalves et al., 2011). Partiendo de estas hipótesis, Mataix-Cols y van den Heuvel (2006) recomendaron la necesidad de estudiar la relación entre el componente emocional y el ejecutivo en el TOC.

4.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este capítulo de la tesis doctoral fue evaluar tres funciones ejecutivas principales como son la inhibición de respuestas, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva en pacientes con diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo durante la realización de tres tareas empleando estímulos emocionales diferentes (positivo, negativo y neutro). Con esto, se trataría de entender la posible modulación que los sistemas emocionales pueden jugar en las tres funciones ejecutivas mencionadas y, además, comparar el rendimiento con participantes controles sanos.

La hipótesis de partida fue que las emociones, especialmente las negativas, jugarían un papel importante en la modulación de las funciones ejecutivas en el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC, de forma que su precisión y tiempos de respuesta ejecutivos se verían alterados en comparación con el grupo control. Estos pacientes, en contextos de

emocionalidad neutra y positiva, tendrían un rendimiento similar al de los controles sanos, mostrando habilidades ejecutivas preservadas.

4.2. MATERIAL Y MÉTODO GENERAL

4.2.1. Muestra

Para la realización de los estudios correspondientes a este capítulo de la presente tesis doctoral, se reclutó una muestra clínica consistente en 31 pacientes con diagnóstico de TOC, con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años y un grupo control de 31 personas pertenecientes a la población general equivalente en edad, sexo y nivel académico. El grupo clínico presentó una puntuación sintomatológica de TOC evaluada con el instrumento Y-BOCS de 22.9 puntos (DT=7.67), con una media de la subescala de obsesiones de 11.932 puntos (DT=3.71) y una media de la subescala de compulsiones de 10.97 puntos (DT=4.86).

El reclutamiento del grupo clínico se realizó en la Unidad de Salud Mental del Hospital Provincial de Conxo (Santiago de Compostela, España), en la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (Santiago de Compostela, España), en la Unidad de Salud Mental del Centro de Saúde Concepción Arenal (Santiago de Compostela, España) y en el Servicio de psiquiatría del Hospital Universitario de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat, España). El grupo control fue reclutado de entre la población general mediante la difusión del proyecto de investigación. Tanto el grupo clínico como control debieron cumplir una serie de criterios de inclusión y exclusión para participar en la investigación.

En primer lugar, todas las personas que participaron en el grupo clínico debían cumplir los criterios diagnósticos de Trastorno Obsesivo Compulsivo establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría en su cuarta versión (DSM-IV), en su cuarta versión revisada (DSM-IV-TR) o en su quinta versión (DSM-5) al menos durante un año. En lo relativo al grupo control, las personas que formaron parte de este grupo no podían presentar ningún trastorno del Eje I o II. Todas las personas que tomaron parte tanto en el grupo clínico como en el grupo control, debían tener una visión normal o corregida.

Los criterios de exclusión recogían la existencia de historia clínica en el momento de la evaluación de abuso de sustancias, la existencia de dos o más episodios psicóticos, presencia de discapacidad intelectual, existencia de intentos o pensamientos suicidas y/o la presentación de patología orgánica o neurológica grave (exceptuando los tics). Dado que la metodología del presente trabajo incluye la evaluación de los síntomas emocionales en ambos grupos, si alguna persona del grupo de control superaba una puntuación de 10 puntos en el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) (Beck et al., 2011), sería excluido del presente estudio.

El presente trabajo recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Galicia y se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki. Además, todas las personas que participaron en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito antes de iniciar su participación en el estudio.

4.2.2. Evaluación de la sintomatología emocional

4.2.2.1. Evaluación de la sintomatología ansiosa

Se realizó una caracterización clínica de la sintomatología ansiosa de ambos grupos empleando el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) (Spielberger et al., 1982). El cuestionario se compone de un subtest de evaluación del grado de ansiedad general (STAI Rasgo) presentado por cada participante en su día a día; y un subtest de evaluación del grado de ansiedad presentado por cada participante en un momento determinado (STAI Estado). En el caso del presente estudio, se empleó el subtest STAI Estado para cuantificar la sintomatología ansiosa presentada en momentos previos a la evaluación del funcionamiento ejecutivo.

4.2.2.2. Evaluación de la sintomatología depresiva

La evaluación de la sintomatología depresiva presente en ambos grupos se realizó mediante la aplicación del Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) (Beck et al., 2011). El cuestionario está compuesto de veintiuna afirmaciones que permiten una valoración del 0 al 3 de cada afirmación. El cuestionario fue creado de modo que los ítems se correspondiesen con los criterios diagnósticos de la depresión propuestos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales.

Las puntuaciones obtenidas en el cuestionario permiten ser ordenadas dentro de una serie de intervalos que indican la gravedad de la persona evaluada. Así, las personas que obtienen una puntuación de 0 a 9 puntos presentan un grado de depresión mínimo; puntuaciones entre los 10 y los 16 puntos indican la presencia de depresión leve; se considera depresión moderada de los 17 a los 29 puntos y de 30 a 63 puntos estaríamos ante una persona con depresión severa.

En el presente trabajo, cualquier participante del grupo control que presentase puntuaciones de depresión superiores al intervalo de depresión mínima, esto es, puntuaciones iguales o superiores a los 10 puntos en el cuestionario BDI-II.

4.2.3. Evaluación del grado de afectividad

Se aplicó el Cuestionario de Afectividad Positiva y Afectividad Negativa (*Positive Affect and Negative Affect Schedule*, PANAS) (López-Gómez et al., 2015) con el objetivo de evaluar el grado y tipo de afecto presente en cada participante en el momento previo a la evaluación del funcionamiento ejecutivo.

El cuestionario PANAS se compone de veinte términos a cuantificar por el participante entre 1 y 5 puntos según cómo se siente en el momento de la evaluación. Diez de los términos se corresponden con sensaciones y sentimientos de afecto positivo, y las otras diez se corresponden con sensaciones y sentimientos de afecto positivo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

4.2.4. Evaluación de la sintomatología obsesivo-compulsiva

El grupo clínico fue evaluado con el cuestionario Escala Obsesiva Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS), que permite obtener una medida de la severidad de la sintomatología obsesivo-compulsiva presentada por cada participante.

4.2.5. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en contextos emocionales.

La evaluación del funcionamiento ejecutivo tanto del grupo control como del grupo clínico se realizó en una única sesión, en una etapa posterior a las evaluaciones clínicas arriba presentadas. Con todo, cada una de las evaluaciones del funcionamiento ejecutivo ha sido concebida como un estudio independiente.

La evaluación neuropsicológica se realizó mediante el uso de tres tareas computarizadas con contextos emocionales, consistentes en imágenes extraídas del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (*International Affective Picture System*, IAPS) (Lang et al., 2008). La IAPS es un compendio de imágenes dotadas de un valor de valencia y un valor de arousal, estandarizados para cada población.

El valor asociado a la valencia permite distinguir el contenido afectivo de cada imagen. Cuanto menor es el valor de la valencia, más carga negativa o de desagrado contendrá la imagen; mientras que valores más elevados indican que la imagen está caracterizada por la muestra de estandarización como más positiva o agradable. Los valores de valencia medios, en torno a 5 puntos, indican que la imagen contiene una carga afectiva neutra. Los valores de arousal permiten distinguir el nivel de activación que provoca cada imagen. Así, valores bajos producen un nivel de activación muy bajo o casi nulo, mientras valores elevados provocan una alta activación.

La combinación de estos valores, permite un amplio rango de selección de imágenes, pudiendo partir de imágenes de valencia neutra que apenas provocan activación (valencia media y arousal bajo) hasta imágenes positivas o negativas que provocan muchísima activación (con valencia y arousal altos y valencia baja y arousal alto, respectivamente).

A continuación, serán presentados los tres estudios que conforman el Capítulo 2 de la presente tesis doctoral. Cada uno de los estudios estará enfocado en la evaluación de la posible modulación que determinados contextos emocionales (positivos, negativos y neutros) pueden ejercer sobre tres funciones ejecutivas determinadas. Así, el Estudio 1 está enfocado en la evaluación del control inhibitorio, mediante el uso de un paradigma *Go/NoGo*. En el Estudio 2 se emplea un paradigma *Task switching* emocional para evaluar la flexibilidad cognitiva de personas con diagnóstico de TOC. Finalmente, el Estudio 3 se centra en el análisis de la memoria de trabajo en el Trastorno Obsesivo Compulsivo empleando un paradigma N-*Back* con dos cargas de memoria (2-*Back*).

4.3. Estudio 1. Modulación emocional del control inhibitorio en el Trastorno Obsesivo Compulsivo

A pesar de que el control inhibitorio es la función ejecutiva más ampliamente estudiada en TOC, y que generalmente se menciona como la más afectada de las funciones ejecutivas en este trastorno, es también la que más controversias y contradicciones despiertan en la literatura.

El TOC parece que, por su propia definición, lleva asociado un componente de afectación inhibitoria. Esto podría ser debido a la gran dificultad para inhibir la aparición de ideas, imágenes o pensamientos obsesivos, o bien a la imposibilidad de inhibir la comisión de conductas o pensamientos compulsivos (APA, 2013).

Son muchos los estudios que recogen la existencia de afectaciones inhibitorias en el TOC (Abramovitch et al., 2012; Keskin-Ergen et al., 2014; Thomas et al., 2015; Hough et al., 2016; Saremi et al., 2017). De hecho, existen estudios que reportan que la alteración en el control inhibitorio de respuestas podría ser un endofenotipo del TOC (Chamberlain et al., 2005; Menzies et al., 2007; Morein-Zamir et al., 2010).

A pesar de las evidencias que sostienen el papel del lóbulo prefrontal en el proceso ejecutivo y en el control emocional (Perera y García, 2012), son pocos los estudios centrados en analizar el papel de las emociones en el control inhibitorio. En una revisión realizada por nuestro grupo de investigación (Tubío-Fungueiriño et al., 2020), sólo dos estudios que emplearon la tarea *Go/NoGo* con estimulos emocionales, fueron detectados. Los estudios en cuestión (Morein-Zamir et al., 2013; Berlin et al., 2015) no reportaron la presencia de modulación por parte de emociones negativas en el control inhibitorio de pacientes con diagnóstico de TOC, aunque el estudio de Berlin y colaboradores (2015) reportó alteraciones en la activación cerebral en regiones del lóbulo frontal, temporal y parietal que podrían indicar la existencia de mecanismos compensatorios.

Sin embargo, dado que las tareas solamente emplearon estímulos negativos, sería interesante estudiar el papel que las emociones positivas podrían ejercer también, empleando grupos muestrales más amplios.

4.3.1. Objetivo

El objetivo de este estudio fue evaluar la inhibición motora de las respuestas en un grupo de 31 pacientes con diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo durante la realización de una tarea *Go/NoGo* modificada con tres contextos emocionales diferentes (positivo, negativo y neutro) para entender la posible modulación que las emociones pueden ejercer en el control inhibitorio. Además, se pretende comparar el rendimiento del grupo de pacientes en los tres contextos emocionales con el presentado por el grupo de participantes control.

La hipótesis de partida fue que las emociones, especialmente las negativas, jugarían un papel importante en la modulación del control inhibitorio en pacientes con diagnóstico de TOC. Las personas diagnosticadas de TOC, en contextos emocionales neutros y positivos, tendrían un rendimiento similar al de los controles sanos, mostrando habilidades inhibitorias preservadas.

4.3.2. Material y método

4.3.2.1.Muestra

El grupo muestral de este primer estudio está compuesto por 31 participantes con diagnóstico de TOC (19 hombres y 12 mujeres) y por 31 participantes control (17 hombres y 14 mujeres), con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años. Ambos grupos fueron equiparables en edad, sexo y años de escolarización completados. La información correspondiente a cada grupo puede comprobarse en la Tabla 9.

4.3.2.2.Material

La evaluación de la inhibición de respuestas motoras en contextos emocionales se ha realizado empleando una tarea *Go/NoGo* modificada con estímulos emocionales contextuales de valencia positiva, negativa y neutra.

Los estímulos emocionales consistieron en 36 imágenes extraídas de la base de imágenes *International Affective Picture System* (IAPS) (Lang et al., 2008; Soares et al., 2015). Dieciocho imágenes con valencia neutra se emplearon como estímulos *Go* mientras que los estímulos *NoGo* consistieron en 6 imágenes con valencia positiva, 6 imágenes con valencia negativa y 6 imágenes con valencia neutra nuevas en relación a las seleccionadas como estímulos *Go.* Las imágenes con valencia positiva consistieron en comida, deportes y contenido erótico. Las imágenes de valencia negativa incluyeron escenas relacionadas con la muerte, lesiones, suciedad y tristeza. Las imágenes de valencia neutra consistieron en objetos de la vida cotidiana y personas en diferentes situaciones.

Además de la valencia, se tuvo en cuenta también el nivel de arousal de las imágenes, de modo que no implicasen un nivel de desagrado extremo. Se seleccionaron imágenes de valencia neutra con un nivel de arousal bajo, mientras el nivel de activación provocado por las imágenes positivas y negativas se circunscribió al intervalo de 4.87 y 6.06 puntos, como puede comprobarse en la Tabla 8. Las imágenes de valencia positiva y negativa no difirieron en términos de arousal [$t(10)= -0.27$, $p=.79$].

Tabla 8. Selección de imágenes de la International Affective Picture System (IAPS) en la la tarea *Go/NoGo* emocional

	Positivas	Negativas	Neutras	Neutras (*Go*)
Valencia (M)	7.49	2.20	5.02	4.94
Valencia mínima	7.16	1.64	4.99	4.23
Valencia máxima	8.09	2.61	5.05	5.65
Valencia (DT)	0.40	0.36	0.02	0.34
Arousal	5.56	5.62	3.77	3.80
Arousal mínimo	4.96	4.87	3.43	3.24
Arousal máximo	6.06	5.93	3.97	4.04
Arousal (DT)	0.42	0.42	0.20	0.19

4.3.2.3.Paradigma *Go/NoGo* emocional

El paradigma empleado en este estudio consiste en un paradigma *Go/NoGo* modificado para incluir contextos emocionales. En cada ensayo se presentó una imagen emocional de fondo con un estímulo diana en el centro, consistentes en un cuadrado (representado a los ensayos *Go*) o un círculo (representado a los ensayos *NoGo*).

Tanto las personas que tomaron parte en el grupo clínico como en el grupo control fueron instruidas para responder lo más rápido y con la mayor precisión posible a los estímulos presentados, bien pulsando la barra espaciadora de un teclado QWERTY cada vez que en la imagen presentada apareciese un cuadrado (estímulo *Go*) o bien no emitiendo o inhibiendo la respuesta motora de pulsación de la barra espaciadora cada vez que apareciese un círculo (estímulo *NoGo*).

4.3.2.4.Procedimiento

Durante la tarea, las personas que formaron parte del estudio permanecieron sentadas frente al ordenador, recibieron las instrucciones pertinentes y, antes de los bloques experimentales, realizaron un bloque de entrenamiento con retroalimentación completa consistente en 15 ensayos *Go* y 5 ensayos *NoGo*.

El experimento constó de 180 ensayos divididos en seis bloques de 30 estímulos. Cada uno de los bloques se conformó de 24 imágenes de valencia neutra con un cuadrado gris identificando los ensayos *Go* (80% de los ensayos) y 6 imágenes *NoGo* de valencia emocional positiva, negativa o neutra con un círculo gris (20% de los ensayos). Los 24 estímulos *Go* se confeccionaron a partir de las 18 imágenes de valencia neutra de partida, de modo que en cada bloque alguno de los estímulos *Go* aparece en dos o más ocasiones.

En cada bloque, los ensayos *NoGo* se correspondieron con imágenes de una única valencia emocional (positiva, negativa o neutra). Estos estímulos, ante los que no se debía emitir una respuesta motora, crearon un contexto que influía en los ensayos *Go,* a los que sí se debía responder, conformando de esta forma bloques contextualmente positivos, negativos y neutros.

Dentro de cada bloque emocional, las imágenes se presentaron aleatoriamente durante 1000ms., con un intervalo de 1000ms. entre ensayos, como se ilustra en la Figura 6. Una vez finalizado un bloque experimental y antes del inicio del siguiente, se establecieron períodos de descanso breves, con una duración máxima de 1 minuto mientras las personas que formaron parte del estudio permanecían sentadas.

La evaluación se llevó a cabo en una sala aislada de ruidos y cambios de luz. La presentación de la tarea experimental se realizó en un ordenador portátil con pantalla LED de 15'' equipado con el software E-Prime 3.0 SP2 (Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA).

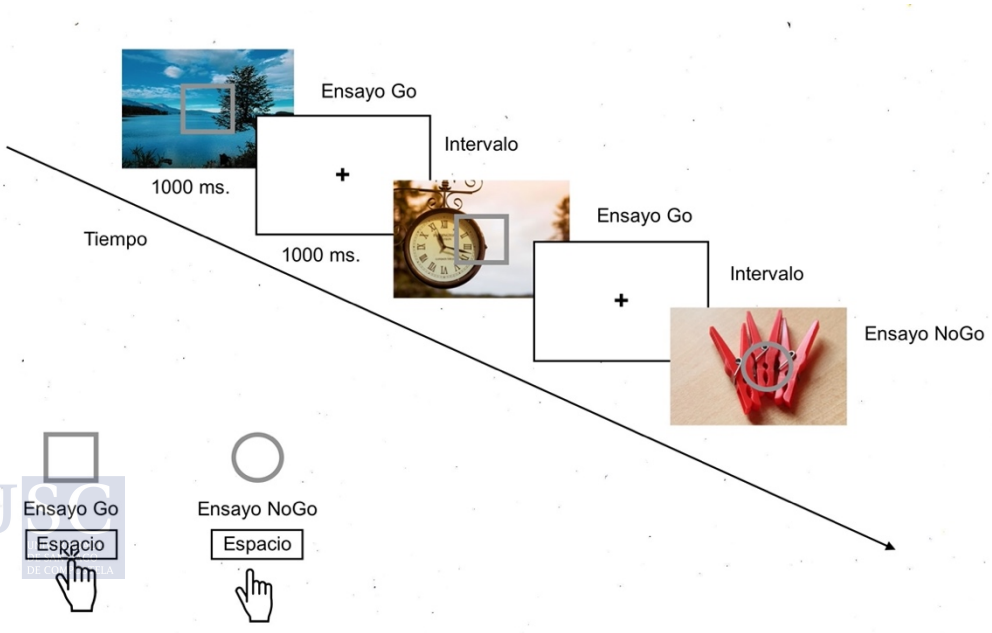


Figura 6. Ilustración de tres posibles ensayos en la tarea *Go/NoGo*.

4.3.2.5.Análisis de datos

Los datos obtenidos de la tarea *Go/NoGo* se filtraron a través de la herramienta E-DataAid del software E-Prime. Los análisis estadísticos se realizaron empleando el software IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versión 26 para Windows (IBM Inc.).

Se realizaron análisis comparativos de información sociodemográfica y clínica entre el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC y el grupo control usando el estadístico *t* de Student (bilateral) o el estadístico χ^2 de Pearson.

Las variables dependientes de la tarea *Go/NoGo* fueron la precisión (entendida como respuestas correctas ante estímulos *Go* en cada uno de los bloques emocionales, los errores de omisión y los errores de comisión) y el tiempo de respuesta.

Se comprobó el supuesto de normalidad de cada variable recogida en los diferentes contextos emocionales empleando la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Shapiro-Wilk.

A pesar de que muchas de las variables no cumplieron con el supuesto de normalidad, se realizaron análisis de varianza (ANOVAs) de medidas repetidas mixtos, por la no existencia de una alternativa no paramétrica a dicho análisis.

El ANOVA de medidas repetidas mixto estuvo compuesto por un factor intra-sujeto (valencia) con tres niveles (neutro, negativo y positivo) y un factor inter-sujeto (grupo) con dos niveles (grupo control y TOC). Para ayudar a interpretar y confirmar con aproximaciones no paramétricas los resultados obtenidos en el ANOVA de medidas repetidas mixto, se realizaron comparaciones por pares en cada uno de los grupos usando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon. También se usó el estadístico U de Mann-Whitney para comparar ambos grupos en cada contexto emocional.

Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos.

4.3.3. Resultados

4.3.3.1.Resultados Sociodemográficos:

El grupo con diagnóstico de TOC estuvo conformado por 19 hombres y 12 mujeres, y presenta una media de edad de 40.37 años (DT=8.28). Por otro lado, en el grupo control participaron 17 hombres y 14 mujeres que presentaron una media de edad de 37.58 años (DT=10.23). Los análisis muestran diferencias significativas (t=-6.922, p<0.01) en los niveles de sintomatología depresiva presentada por la muestra clínica (22.10 ± 12.74) y control (5.33 ± 3.66) como puede comprobarse en la Tabla 9.

Así mismo, también se han hallado diferencias significativas (t=-2.778, p<.01) en las puntuaciones de emocionalidad negativa del grupo clínico (23.17 ± 10.91) y del grupo control (16.62 ± 6.59) evaluadas con el PANAS en un momento previo a la realización de la evaluación computarizada. Las puntuaciones medias de cada grupo pueden comprobarse en la Tabla 9.

UBU UNIVERSIDAD DE BURGOS

Tabla 9. Caracterización del grupo de pacientes con diagnóstico de TOC y el grupo control (medias y desviaciones típicas)

		TOC (N=31)	Control (N=31)	*t*	*p*
Edad		40.37 ± 8.28	37.58 ± 10.23	-1.171	.248
Sexo (h/m)		19/12	17/14	χ^2=1.026	.599
Años de escolarización		16.7 ± 2.76	16.42 ± 3.57	-.344	.733
STAI	Estado	26.28 ± 11.89	28.10 ± 17.99	.459	.648
	Rasgo	35.83 ± 10.12	30.32 ± 20.11	-1.325	.190
BDI-II		22.10 ± 12.74	5.33 ± 3.66	-6.922	<.001**
PANAS	Positivo	33.7 ± 8.99	30.31 ± 7.46	-1.578	.120
	Negativo	23.17 ± 10.91	16.62 ± 6.59	-2.778	.007**

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; BDI-II: Beck Depression Inventory-II; PANAS: Positive Affect and Negative Affect Schedule

*p<.05, **p<.01

Tabla 10. Puntuaciones medias y desviaciones típicas del grupo clínico y control en la tarea *Go/NoGo* emocional

	Condición	Grupo	Valencia		
			Neutra	Negativa	Positiva
Precisión	*NoGo*	Control	0.89 ± 0.19	0.89 ± 0.12	0.89 ± 0.19
		TOC	0.82 ± 0.24	0.89 ± 0.14	0.87±0.14
	Go	Control	0.95±0.18	0.99±0.05	0.96±0.18
		TOC	0.93±0.12	0.98±0.04	0.98±0.05
Errores de omisión		Control	0.05±0.18	0.01±0.05	0.04±0.18
		TOC	0.07±0.12	0.02±0.04	0.02±0.05
Errores de comisión		Control	0.11±0.19	0.11±0.12	0.11±0.19
		TOC	0.17±0.24	0.11±0.14	0.13±0.14
Tiempo de respuesta	*Go*	Control	410.96±107.23	432.29±70.01	407.79±102.64
		TOC	465.92±77.67	422.99±63.04	428.41±60.03

4.3.3.2. Resultados neurocognitivos

4.3.3.2.1. Precisión de la emisión de respuestas

En condición *Go,* el ANOVA de medidas repetidas ha mostrado un efecto de la valencia ($F_{1,60}$=14,81, p<.01) y una interferencia valencia x grupo ($F_{1,60}$=5,68, p=.02). Las comparaciones por pares han mostrado una peor ejecución en bloques con contextos neutros que en aquellos bloques en los que se incluyeron estímulos negativos (la diferencia de medias es -0.047, p=.014) y positivos (la diferencia de medias es -0.036, p<.01).

Los análisis no paramétricos realizados para conocer las diferencias entre cada una de las valencias dentro de cada grupo muestran que el grupo con diagnóstico de TOC ha presentado una menor precisión de respuesta en los bloques con estímulos neutros que en bloques con estímulos negativos (W=83.00, p<.01) y positivos (W=78.00, p<.01); mientras que en el grupo control no han experimentado estas diferencias en la precisión en la emisión de respuestas, tal y como puede comprobarse en la Figura 7.

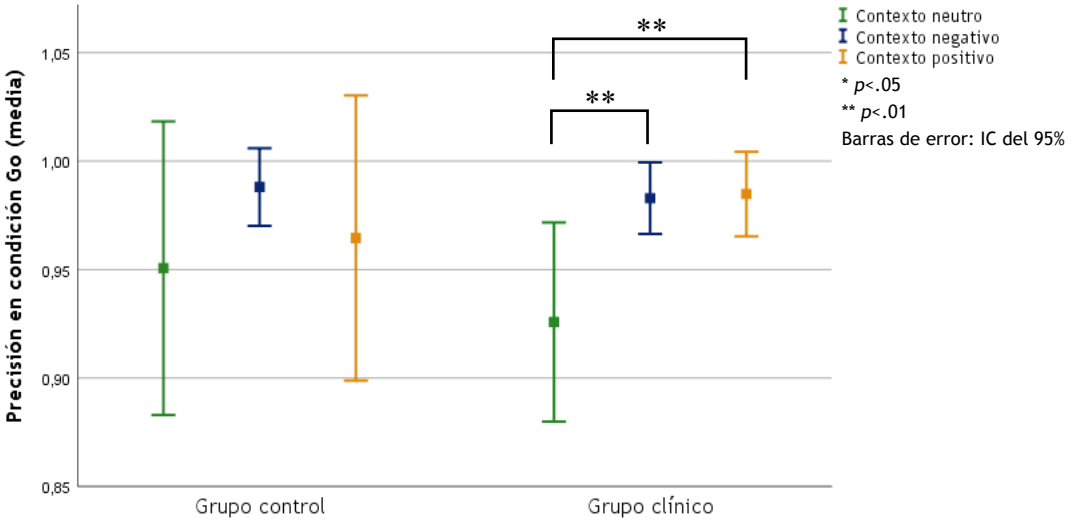


Figura 7. Representación gráfica de la precisión en la emisión respuestas empleando el paradigma *Go/NoGo* modificado con estímulos emocionales

4.3.3.2.2. Tiempo de respuesta

En lo que respecta al Tiempo de Respuesta (TR), el ANOVA de medidas repetidas muestra un efecto de grupo ($F_{1,60}$=8,32, p<.01), así como una interferencia de valencia x grupo ($F_{1,60}$=5.932, p=.018). Las comparaciones por pares arrojadas por el ANOVA de medidas repetidas demuestran que los tiempos de respuesta fueron mayores en los bloques de valencia neutra que en bloques de valencia positiva (la diferencia de medias es 20.339, p=.02).

Si estudiamos las diferencias entre los grupos en cada contexto con pruebas no paramétricas, se puede comprobar que el tiempo de respuesta en los bloques neutros fue diferente entre los grupos (U=635.00, p=.03) siendo mayores en el grupo clínico como puede comprobarse en la Tabla 10 y en la Figura 8.

Dentro del grupo con diagnóstico de TOC, también observamos que el tiempo de respuesta a bloques neutros fue mayor que en bloques negativos (W=81.00, p<.01) y que en bloques con estímulos positivos (W=87.00, p<.01), como se puede comprobar en la Figura 8.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

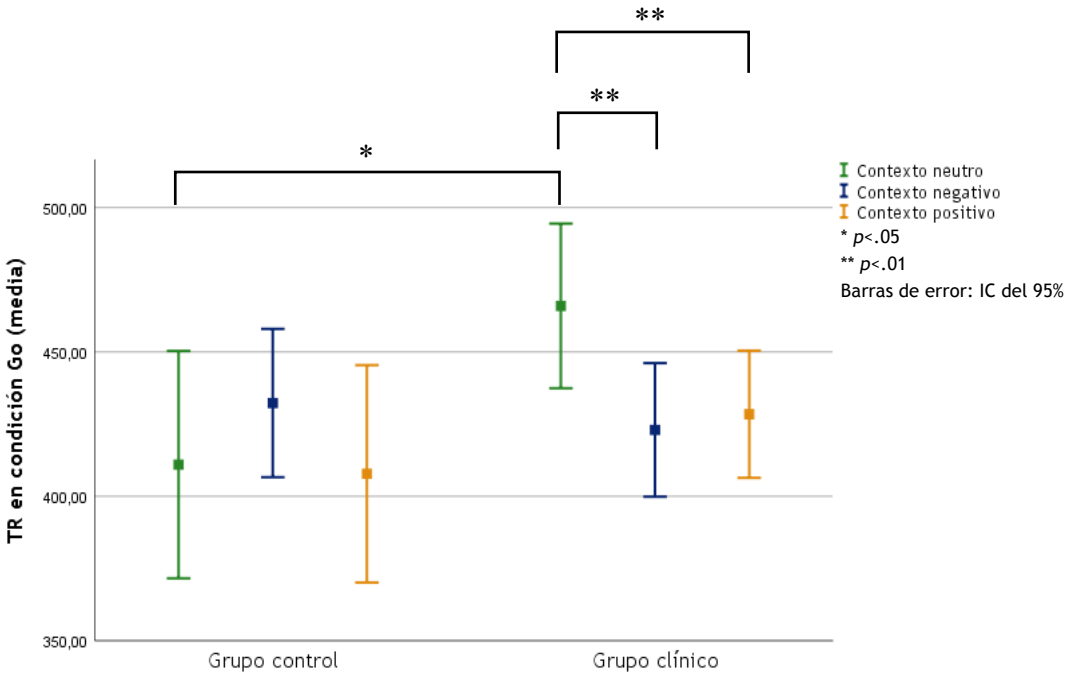


Figura 8. Representación gráfica de los tiempos de respuesta (TR) presentados por ambos grupos

4.3.4. Discusión

El control inhibitorio de las personas con diagnóstico de TOC ha sido siempre un punto de interés en la ciencia, intentando conocer si se trata de una consecuencia, o si se puede entender como base etiológica del TOC (Chamberlain et al., 2005), considerando la afectación inhibitoria como endofenotipo de la enfermedad.

Hasta el momento, son pocos los trabajos que han intentado estudiar la potencial modulación que el sistema emocional puede ejercer en el control inhibitorio, y que pueden subyacer a las alteraciones ejecutivas.

En este estudio se ha querido investigar el efecto de diferentes contextos emocionales sobre la capacidad de inhibición motora de personas con diagnóstico de TOC, comparando su rendimiento con el de un grupo control en la realización de una tarea *Go/NoGo* con contextos emocionales. El objetivo ha sido conocer la posibilidad de que las emociones puedan ejercer un efecto modulador sobre el funcionamiento ejecutivo en personas con diagnóstico de TOC. Sin embargo, los resultados obtenidos no parecen indicar que el grupo clínico haya presentado una afectación significativa de la capacidad para inhibir respuestas motoras en contextos emocionales. Participantes tanto del grupo control como del grupo clínico han tendido a presentar un rendimiento inhibitorio similar. La única diferencia que radica entre los grupos es respecto al tiempo necesario para emitir respuestas en contextos neutros, que ha sido mayor en el caso del grupo clínico. Sin embargo, no han existido diferencias entre los grupos en la precisión inhibitoria bajo ningún contexto emocional.

Estos resultados refuerzan hallazgos previos en la literatura científica, consistentes con la ausencia de alteraciones en el control inhibitorio de pacientes con sintomatología obsesivo-compulsiva leve en contextos emocionales empleando la tarea Stroop (Moritz et al., 2004; Moritz et al., 2008) o la tarea *Go/NoGo* (Berlin et al., 2015).

En el estudio llevado a cabo por Adams (2015), empleando una tarea *Go/NoGo* con estímulos negativos, se destaca la importancia del grado de severidad y el subtipo sintomatológico. Este autor identificó que estas variables parecen jugar un importante papel en la experiencia de alteraciones en el control inhibitorio en contextos muy negativos y/o relacionados con el propio subtipo de la enfermedad. Estudios como los realizados por el grupo de investigación de Moritz en 2004 y 2008 destacan la importancia de emplear estímulos asociados a los subtipos sintomatológicos de TOC, ya que no encontraron diferencias en la inhibición de respuestas con estímulos validados como negativos por la población general. En otras patologías asociadas al control inhibitorio como la adicción a internet que emplearon paradigmas *Go/NoGo* afectivos (Dieter et al., 2017) tampoco se hallaron afectaciones en la inhibición emocional de respuestas.

A nivel neurofuncional se han registrado mayores activaciones en regiones insulares derechas, junto con otras regiones frontales, temporales y parietales (Berlin et al., 2015; Gonçalves et al., 2017) que parecen reforzar la existencia de mecanismos compensatorios. Esta activación accesoria parece tener un papel en el reequilibrio de la conducta inhibitoria, compensando el funcionamiento alterado con la finalidad de presentar una inhibición motora normalizada.

El empleo de otros paradigmas experimentales, como las tareas *Stop-Signal*, parecen reportar un mayor grado de evidencia en las afectaciones inhibitorias en contextos emocionales. Sin embargo, las tareas *Stop-Signal* evalúan mecanismos de inhibición distintos a los evaluados por la tarea *Go/NoGo* (Van Velzen et al., 2014; Meyer y Bucci, 2016; Raud et al., 2020). Las tareas *Go/NoGo* implican la evaluación de la capacidad para suprimir acciones que todavía no han sido iniciadas, lo que se conoce como inhibición proactiva (Meyer y Bucci, 2016). Por otro lado, la tarea *Stop-Signal* permite evaluar la capacidad para cancelar acciones que ya han sido iniciadas (Abramovitz et al., 2015; Meyer y Bucci, 2016), lo que se conoce como inhibición reactiva.

En una tarea *Stop-Signal* emocional (Kalanthroff et al., 2013), pacientes con diagnóstico de TOC presentaron una menor precisión en contextos emocionales negativos que en contextos neutros, al contrario que los hallazgos aportados por el presente estudio. Lo interesante del estudio de Kalanthroff y colaboradores (2013) es que el efecto modulador de los contextos negativos disminuía si el ensayo previo no había requerido de una respuesta por parte del participante.

Con esto se sugiere la existencia de una influencia bidireccional entre las emociones y la inhibición que todavía no está clara. Sin embargo, viendo los resultados obtenidos en el presente estudio y en las investigaciones llevadas a cabo hasta el momento, todo parece apuntar hacia un efecto en la capacidad para cancelar acciones más que para de suprimirlas. De hecho, los estudios que indicaron la posibilidad de que las afectaciones inhibitorias puedan ser endofenotipo del TOC (Menzies et al., 2007; Morein-Zamir et al., 2010) emplearon paradigmas *Stop-Signal* para basar sus afirmaciones. De ello parece ser posible extraer que el posible endofenotipo sea la afectación en la cancelación de acciones, más que en la inhibición en general.

En el presente estudio, el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC ha presentado una precisión menos exitosa en la emisión de respuestas en contextos neutros que en contextos emocionalmente positivos y, además, estas respuestas fueron ligeramente más lentas que en contextos positivos y negativos, algo que no ha sucedido en el caso de los controles. En un sentido amplio, la sintomatología depresiva se ha asociado en la literatura

a enlentecimientos en la cognición general (Marazziti et al., 2010). La muestra empleada en el estudio presenta un nivel de sintomatología depresiva moderado, pero no podemos asociarlos a la necesidad de más tiempo de respuesta, pues sólo han ocurrido durante la presentación de estímulos neutros y no en contextos positivos ni negativos.

Así mismo, además de los diferentes tipos de tareas empleadas en medir la capacidad inhibitoria y los diferentes mecanismos que ponen a prueba (inhibición por cancelación motora e inhibición por supresión motora) existen diferentes condiciones que pueden afectar a la ausencia de resultados que respalden nuestras hipótesis. Cabe destacar que la mayor parte de estudios que no encontraron alteraciones en la capacidad inhibitoria en contextos emocionales de pacientes con diagnóstico de TOC, emplearon muestras con unas características clínicas y sociodemográficas muy similares a las del presente estudio. Estos estudios emplearon grupos muestrales conformados por pacientes que presentaron una sintomatología obsesivo-compulsiva moderada, que no supera los 23 puntos de gravedad en la escala Y-BOCS, y que además estaban siguiendo una pauta farmacológica estable para el tratamiento del TOC (Moritz et al., 2004; Moritz et al., 2008; Adams, 2015; Berlin et al., 2015). Otros estudios que emplearon muestras de pacientes más graves (Bannon et al., 2002; Rao et al., 2010) o sin control de la gravedad sintomatológica (Penades et al., 2007) sí reportaron alteraciones inhibitorias, aunque empleando tareas con estímulos neutros y no emocionales.

Además, se han hallado diferencias inhibitorias entre pacientes con diagnóstico de TOC bajo pauta farmacológica estable y pacientes que no estaban siguiendo ningún tratamiento farmacológico (Kalanthroff et al., 2017). Estos resultados apuntan a la importancia de controlar la pauta farmacológica del grupo clínico para la posible generalización de resultados. Existen estudios que indican que un tratamiento farmacológico exitoso puede contribuir a la normalización del funcionamiento ejecutivo (Han et al., 2011; Vriend et al., 2013). Las personas diagnosticadas de TOC suelen tener una importante sintomatología depresiva, que en muchos casos se normaliza de forma secundaria a raíz del tratamiento empleado en los síntomas obsesivo-compulsivos que, en su mayoría, suelen consistir en el uso de un antidepresivo (Pittenger y Bloch, 2014).

El grupo clínico que formó parte de este estudio, además de presentar una sintomatología obsesivo-compulsiva bastante leve, son pacientes muy estabilizados gracias a una pauta de tratamiento farmacológico y/o psicológico larga y estable. Además, la mayoría de pacientes presentaron un alto grado de *insight* de la enfermedad, algo que se ha asociado con menores afectaciones ejecutivas (Koch et al., 2012). Las características del grupo clínico del estudio que se está discutiendo, refuerzan la teoría de menor afectación inhibitoria en contextos emocionales en presencia de síntomas de TOC leves (Adams, 2015).

Una de las limitaciones con las que cuenta el presente estudio es el no contar con un grupo muestral lo suficientemente heterogéneo en su severidad sintomatológica y subtipos sintomáticos presentados, que permitiese establecer comparaciones con los resultados obtenidos por Adams (2015) en su estudio. Esta sería una importante implicación para futuros estudios. Una importante limitación del estudio es que no todas las variables recogidas no cumplen el supuesto de normalidad, con lo que se ha tenido que recurrir a pruebas no paramétricas. Por ello, los resultados obtenidos deben ser tomados con cautela.

En nuestra evaluación conductual empleando una tarea *Go/NoGo* con diferentes contextos emocionales, no se han encontrado diferencias de inhibición motora entre pacientes con diagnóstico de TOC y controles. Dado que en la literatura sí se reconocen diferencias a nivel de patrones de activación cerebral bajo un paradigma *Go/NoGo* emocional (Berlin et al., 2013), las investigaciones futuras deberían también tener esto en cuenta. Deberían desarrollarse paradigmas para la evaluación neurofuncional de pacientes y controles tanto con la tarea *Go/NoGo*, como con tareas *Stop-Signal* u otro tipo de tareas que evalúen los diferentes modos de inhibición. La importancia de la evaluación de los patrones de activación cerebral en funcionamiento ejecutivo de pacientes con un diagnóstico de TOC ya se ha sugerido en estudios previos (Gonçalves et al., 2016a; Gonçalves et al., 2017). También sería interesante poder realizar medidas del tiempo de reacción ante estímulos que implican la inhibición de respuestas, para conocer si lo que se observa en la conducta inhibitoria manifiesta coincide en tiempos de reacción de la población general.

Cabe destacar también la importancia de conjugar los resultados neurocognitivos y de neuroimagen con medidas de autoevaluación de la capacidad de inhibición, como las aportadas por la Escala de Impulsividad de Barratt (Oquendo et al., 2001), de modo que se pueda analizar la afectación que las personas diagnosticadas de TOC sufren en su vida diaria con las alteraciones obtenidas (o no) en el ámbito de investigación.

Sería muy interesante que investigaciones futuras intenten realizar estudios representativos del trastorno, reclutando grupos de muestra amplios que reflejen la alta heterogeneidad de este trastorno no sólo con respecto a los distintos subtipos sintomatológicos de TOC, sino también teniendo en cuenta las diferentes condiciones de tratamiento de cada paciente.

4.3.5. Conclusiones

Los resultados de este estudio aportan nuevas evidencias de que la inhibición de respuestas de pacientes con diagnóstico de TOC, entendida como la capacidad de suprimir acciones, se mantiene preservada y es similar al funcionamiento inhibitorio de personas sanas; y que esto ocurriría en casos de pacientes con una sintomatología leve y un buen proceso de tratamiento farmacológico.

También se puede afirmar que la modulación que las emociones puedan ejercer en los procesos de inhibición parece preservada, y es similar al de cualquier persona sana.

A continuación, se procederá a presentar el Estudio 2, enfocado en la evaluación de la flexibilidad cognitiva bajo diferentes contextos emocionales positivos, negativos y neutros, empleando un paradigma *Task switching* modificado con estímulos emocionales.

4.4. Estudio 2. Modulación emocional de la flexibilidad cognitiva en el Trastorno Obsesivo Compulsivo

La flexibilidad cognitiva es la habilidad para alternar respuestas según las demandas de un entorno cambiante (Diamond, 2013; Pérez y Alba, 2014). Los patrones de inflexibilidad que acompañan a las conductas compulsivas de personas con diagnóstico

de TOC, hacen que el estudio de la flexibilidad cognitiva se convierta en esencial para comprender mejor este trastorno.

Las revisiones de la literatura enfocada en el estudio de la flexibilidad cognitiva en el TOC destacan la dificultad de consensuar la existencia de dicha alteración, debido a la gran cantidad de estudios que reportan afectaciones frente a aquellos estudios que no lo hacen (Abramovitch y Cooperman; 2015; Gruner y Pittenger, 2017).

Han sido varios los estudios que han encontrado alteraciones en la flexibilidad cognitiva de pacientes con diagnóstico de TOC, y que indicaron que estas personas suelen presentar una menor capacidad para flexibilizar conductas y, además, tienden a cometer más errores de perseveración, conservando conductas que en algún momento previo resultaron adaptativas para con los requerimientos del ambiente pero que ya no lo son (Chamberlain et al., 2006; Rao et al., 2008; Aydin et al., 2014; Guo et al., 2014; Zhang et al., 2015; Vaghi et al., 2017; Yazdi-Ravandi et al., 2018; Bora, 2020).

Sin embargo, hay muchos estudios que no detectaron ningún tipo de alteración en la flexibilidad cognitiva de las personas diagnosticadas de TOC (Kodaira et al., 2012; Li et al., 2012; Penadés et al., 2005; Tükel et al., 2012; Spalleta et al., 2014; Kim et al., 2017; Kohli et al., 2015), y que reportaron que la flexibilidad conductual de personas diagnosticadas de TOC se mantenía similar a la presentada por personas de la población general.

Un problema añadido a la gran inconsistencia reportada en la literatura es la diversidad de tareas empleadas en la cuantificación del control inhibitorio. Gruner y Pittenger (2017) destacan en su revisión que la flexibilidad cognitiva no es simple, y parece estar compuesta de múltiples sistemas relacionados. Por ello, y tal y como indican en ese trabajo, la evaluación de la flexibilidad cognitiva puede realizarse empleando múltiples tareas, como tareas de cambio atencional (el test TMT-B), tareas de aprendizaje inverso (el cuestionario IED del CANTAB), tareas de alternancia (como la Tarea de Alternancia de Objetos [cuyas siglas en inglés son OAT]), paradigmas de actualización de la información (como se ha hecho en el Capítulo 1 de la presente tesis empleando el test de Dígitos Inversos de la escala Wechsler), paradigmas de inhibición cognitiva y motora de respuestas (como el test de Stroop) o paradigmas *Task switching* como el que se empleará en el presente estudio.

Alguna de las citadas tareas permite que el tipo de estímulo empleado pueda ser modificado. Es el caso de los paradigmas *Task switching*, que permiten escoger el tipo de estímulo a emplear en la tarea y que se han empleado usando estímulos emocionales en distintas poblaciones como pacientes con diagnóstico de TEA (de Vries y Geurts, 2012) personas con crisis convulsivas (Gul y Ahmad, 2014) o población general (Paulitzki et al., 2008).

Hasta el momento y hasta nuestro conocimiento, no se ha realizado ningún estudio que utilice un paradigma *Task switching* modificado para evaluar la flexibilidad cognitiva de pacientes con diagnóstico de TOC empleando tareas emocionales. Sin embargo, se evaluó el efecto modulador de las emociones negativas durante una tarea *Task switching* mediante la imaginación de situaciones negativas, que reportó la existencia de un efecto modulador de dichas emociones que tendió a normalizarse conforme se iba completando la tarea (Stern et al., 2017).

4.4.1. Objetivo

En esta investigación se aplicó un paradigma de Cambio de Tarea o *Task switching* modificado con contextos emocionales (utilizando estímulos positivos, negativos y neutros), con el propósito de comprobar la posible modulación de las emociones sobre la flexibilidad cognitiva de pacientes con diagnóstico de TOC en comparación con las personas no afectadas.

Nuestra hipótesis es que, en contextos emocionalmente negativos, la flexibilidad cognitiva de pacientes con diagnóstico de TOC se verá alterada en términos de más errores de perseveración, más inflexibilidad y rigidez que los controles sanos. Asimismo, hipotetizamos que, en contextos neutros y positivos, la flexibilidad cognitiva estará preservada y las personas con diagnóstico de TOC realizarán la tarea de forma similar a los controles sanos.

4.4.2. Material y método

4.4.2.1.Participantes

En este estudio, tomaron parte 31 pacientes con diagnóstico de TOC, con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años. Del total de la muestra, 8 participantes fueron incapaces de completar la tarea. La muestra final está compuesta de 23 pacientes (13 hombres y 10 mujeres) con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años. Además, se contó con un grupo de 24 participantes control (10 hombres y 14 mujeres) pertenecientes a la población general. Los datos sociodemográficos y clínicos de ambos grupos pueden ser consultados en la Tabla 12.

4.4.2.2.Material

La evaluación de la flexibilidad cognitiva en contextos emocionales se ha realizado empleando una tarea *Task switching* modificada empleando estímulos contextuales de valencia positiva, negativa y neutra.

Se seleccionaron 48 imágenes de la base de datos *International Affective Picture Systems* (IAPS) (Lang et al., 2008; Soares et al., 2015) como estímulos emocionales (16 para cada conjunto de valencia positiva, negativa y neutra) (véase la Tabla 11 para más detalles). Las imágenes de valencia positiva consistieron en bebés, familias, comida, escenas eróticas, dinero y deportes. Las imágenes de valencia negativa incluían escenas relacionadas con enfermedades, muerte, funerales, contaminación y suciedad. Las imágenes de valencia neutra consistieron en objetos cotidianos y personas en distintas situaciones sin carga emocional asociada.

Tabla 11. Selección de imágenes de la International Affective Picture System (IAPS) para la tarea *Task switching* emocional.

	Positivas	Negativas	Neutras
Valencia (M)	7.61	2.26	4.98
Valencia mínima	7.18	1.55	4.56
Valencia máxima	8.19	2.64	5.65
Valencia (DT)	0.35	0.32	0.46
Arousal	5.51	5.58	3.82
Arousal mínimo	4.97	4.86	3.41
Arousal máximo	6.19	6.00	4.04
Arousal (DT)	0.35	0.33	0.19

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.2.3.Paradigma *Task switching* emocional

El paradigma empleado en este estudio consiste en un paradigma *Task switching* modificado con contextos emocionales. Se pidió a cada participante que cambiase entre dos tareas (categorización de números o de letras) durante la presentación de imágenes emocionales de fondo.

En cada ensayo, una imagen emocional fue presentada de fondo mientras un número y una letra aparecían en el centro de la pantalla de forma secuencial y en orden aleatorio. Ambos caracteres aparecieron en un cuadrado blanco para diferenciarse de la imagen de fondo. Los dos cuadrados aparecieron centrados y enmarcados en color rojo o verde, indicando la tarea de categorización que debía ser realizada. En la tarea, cada personadebían responder, con la mayor rapidez y precisión posible, a la tarea de clasificación numérica cuando el marco del cuadrado era rojo y a la tarea de clasificación de letras cuando el marco era de color verde. La tarea de clasificación numérica consistió en pulsar la tecla 1 para categorizar el número presentado como impar (3, 5, 7, 9) y la tecla 2 para indicar que el número presentado era par (2, 4, 6, 8). Las mismas teclas fueron empleadas para responder a la tarea de clasificación de letras, debiendo pulsar la tecla 1 para categorizar la letra presentada como vocal (A, E, I, U) y la tecla 2 para categorizar la letra como una consonante (C, H, M, X).

Se establecieron dos tipos de ensayos en función de la tarea de clasificación realizada después de cada ensayo: el ensayo realizado a continuación podía consistir en la clasificación del mismo estímulo, lo que se conoce como condición *no-switch* (p. e. si en el ensayo previo había que clasificar una letra, seguir con la clasificación de la letra) o podía requerir la clasificación del otro estímulo, conocido como condición *switch* (p. e. cambiar de la clasificación de una letra a la de un número).

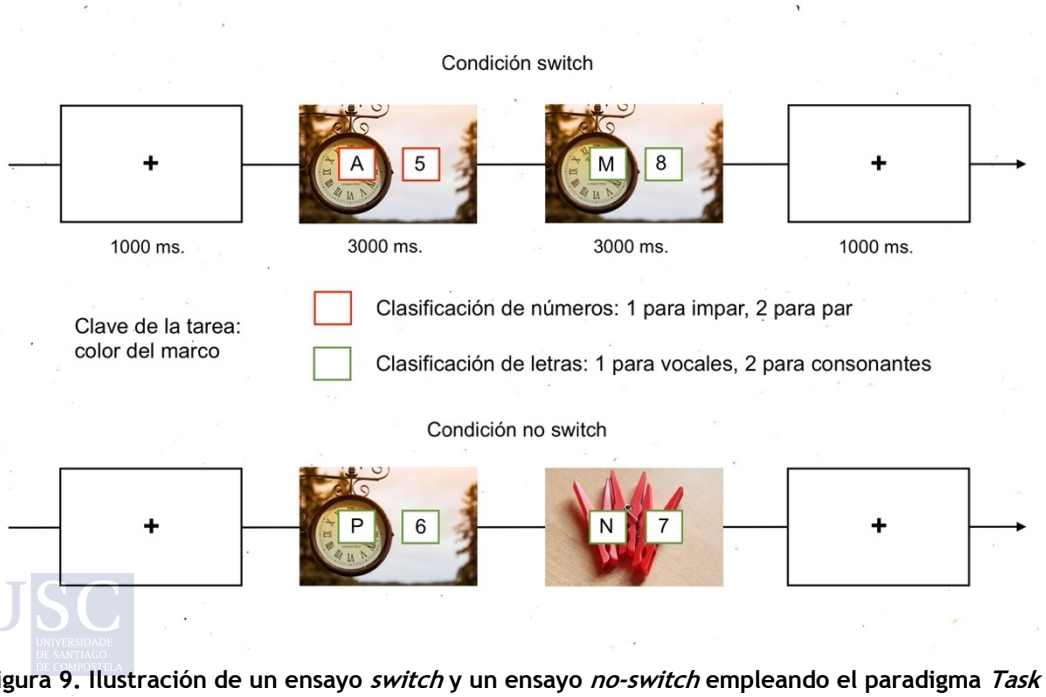


Figura 9. Ilustración de un ensayo *switch* y un ensayo *no-switch* empleando el paradigma *Task switching* emocional.

4.4.2.4.Procedimiento

Durante el experimento, las personas que formaron parte del estudio permanecieron sentadas frente al ordenador, y se les consultó la lateralidad para ajustar el teclado de respuesta. Recibieron las instrucciones pertinentes y, antes de los bloques experimentales, realizaron un bloque de entrenamiento con retroalimentación completa (consistente en 24 ensayos) empleando 10 imágenes emocionales diferentes a las imágenes del bloque experimental.

Cada contexto emocional se presentó de forma independiente en un bloque, resultando en tres bloques experimentales que representan cada una de las tres valencias empleadas. El experimento comprendió un total de 192 ensayos divididos en 64 ensayos por bloque.

Dentro de cada bloque, 32 ensayos fueron de tipo *switch* y 32 ensayos de tipo *no-switch*. El orden de presentación de los bloques de valencia emocional fue totalmente aleatorio para cada persona.

Dentro de cada bloque, cada imagen se presentó pseudo-aleatoriamente 4 veces (2 veces en ensayos *switch* y 2 veces en ensayos *no-switch*). En cada ensayo, cada imagen se presentó durante 3000ms., con un intervalo entre ensayos consistente en una cruz de fijación con una duración de 1000ms., como se ilustra en la Figura 9. Además, había breves períodos de descanso con una duración máxima de 1 minuto entre los tres bloques, mientras cada persona permanecía sentada.

La evaluación se llevó a cabo en una sala aislada de ruidos y cambios de luz. La presentación de la tarea experimental se realizó en un ordenador portátil con pantalla LED de 15'' equipado con el software E-Prime 3.0 SP2 (Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA). Las personas que tomaron parte en este estudio tuvieron a su disposición dos teclados para la comodidad de su respuesta en caso de ser zurdos o diestros, de forma que la pantalla del ordenador siempre quedase en su centro de visión.

4.4.2.5.Análisis de datos

Los datos brutos de la tarea *Task switching* se filtraron a través de la herramienta E-DataAid del software E-Prime. Los análisis estadísticos se realizaron empleando el software IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versión 26 para Windows (IBM Inc.).

Se realizaron análisis de comparación de datos sociodemográficos y clínicos entre el grupo clínico y el grupo control usando el estadístico *t* de Student (bilateral) o el estadístico χ^2 de Pearson.

Las variables dependientes de la tarea *Task switching* fueron la precisión (entendida como respuestas correctas en condición *switch*, respuestas correctas en condición *no-switch* y los *switch* costs para la precisión) y el tiempo de respuesta (entendida como el tiempo en milisegundos empleado para responder a estímulos en condición *switch*, tiempo en milisegundos empleado para responder a estímulos en condición *no-switch* y los *switch* costs para el tiempo de respuesta).

Se comprobó el supuesto de normalidad de cada variable recogida en los distintos contextos emocionales empleando la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Shapiro-Wilk.

A pesar de que muchas de las variables no cumplieron con el supuesto de normalidad, se realizaron análisis de varianza (ANOVAs) de medidas repetidas mixtos, por la no existencia de una alternativa no paramétrica a dicho análisis.

El ANOVA de medidas repetidas mixto estuvo compuesto por un factor intra-sujeto (valencia) con tres niveles (neutro, negativo y positivo) y un factor inter-sujeto (grupo) con dos niveles (grupo control y TOC). Para ayudar a interpretar y confirmar con aproximaciones no paramétricas los resultados obtenidos en el ANOVA de medidas repetidas mixto, se realizaron comparaciones por pares en cada uno de los grupos usando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon. También se usó el estadístico U de Mann-Whitney para comparar ambos grupos en cada contexto emocional.

Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos.

4.4.3. Resultados

4.4.3.1.Resultados sociodemográficos

El grupo clínico que ha formado parte de este estudio está formado por 23 pacientes (13 hombres y 10 mujeres) con diagnóstico de TOC, con una media de edad de 40.72 años (DT=8.90). El grupo control está formado por 24 participantes (10 hombres y 14 mujeres) pertenecientes a la población general, con una media de edad de 39.29 años (DT=9.43 años). Estos datos pueden ser consultados en la Tabla 12.

Tabla 12. Datos sociodemográficos y clínicos (media ± desviación típica) de los grupos clínico y control que formaron parte de este estudio

		TOC (N=23)	Control (N=24)	*t*	*p*
Edad		40.72 ± 8.90	39.29 ± 9.43	-.277	.783
Sexo (h/m)		13/10	10 /14	χ^2=.974	.615
Años de estudio		16.60 ± 2.48	15.5 ± 2.67	.303	.720
STAI	Estado	26.33 ± 11.20	30.04 ± 17.84	.843	.404
	Rasgo	35.5 ± 8.6	32.37 ± 20.77	-.741	.463
BDI-II		23.77 ± 12.96	7.08 ± 11.75	.064	<.001**
PANAS	Positivo	33.79 ± 8.45	29.25 ± 7.31	-1.896	.063
	Negativo	23.68 ± 11.15	15.25 ± 6.10	-3.581	.001**

STAI: State-Trait Anxiety Scale; BDI-II: Beck Depression Inventory-II; PANAS: *Positive Affect and Negative Affect Schedule*

*p<.05, **p<.01

El grupo de pacientes con diagnóstico de TOC presentó un nivel de sintomatología depresiva moderada de acuerdo con la clasificación propuesta por Beck y colaboradores (Beck et al., 1996), siendo significativamente mayor que el nivel presentado por el grupo control (t=.064, p<.01), que se situó en 7 puntos.

Los resultados obtenidos de la evaluación de la afectividad con el cuestionario PANAS mostraron que el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC presentó un grado de emocionalidad negativa superior al presentado por el grupo control (t=-3.581, p<.01)

previo a la realización de la tarea. Tras la tarea, el grado de afectividad positiva del grupo clínico fue más elevado con respecto al grupo control (t=-1.592, p=.034).

Tabla 13. Medias y desviaciones típicas para las variables dependientes recogidas en el estudio

	Condición	Grupo	Valencia		
			Neutra	Negativa	Positiva
Precisión	*Switch*	TOC	0.75±0.23	0.78±0.16	0.82±0.18
		Control	0.79±0.22	0.81±0.20	0.80±0.19
	No-switch	TOC	0.79±0.24	0.79±0.17	0.84±0.18
		Control	0.83±0.19	0.83±0.20	0.83±0.19
	Switch cost	TOC	0.03±0.09	0.01±0.06	0.02±0.08
		Control	0.04±0.09	0.01±0.06	0.03±0.04
Tiempo de respuesta	*Switch*	TOC	1358.64±400.49	1406.68±311.24	1378.00±279.59
		Control	1273.77±336.33	1273.23±253.17	1231.88±275.50
	No-switch	TOC	1087.53±375.14	1089.91±283.59	1105.84±320.83
		Control	965.0±275.81	1022.72±225.08	961.88±287.49
	Switch cost	TOC	-271.11±212.28	-316.77±211.56	-272.16±262.89
		Control	-308.73±195.42	-250.51±190.24	-270.00±173.77

4.4.3.2.Resultados neuropsicológicos

4.4.3.2.1. Precisión en condición switch

En condiciones *switch*, el ANOVA de medidas repetidas nos indica que existe un efecto de la valencia ($F_{1,45}$=10.69, p<.01) y también una interferencia valencia x grupo residualmente significativa ($F_{1,45}$=3.79, p=.058). Si observamos las comparaciones por pares para cada una de las valencias, encontramos una diferencia de medias de -0.042 significativa entre las valencias neutra y positiva (p<.01).

Los análisis no paramétricos realizados para comprobar la precisión de cada grupo en cada valencia emocional, muestran que, dentro del grupo clínico, la precisión en condición *switch* es menor en contextos neutros que en contextos positivos (W= 167.50, p<.01), como puede comprobarse en la Tabla 13 y en la Figura 10.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

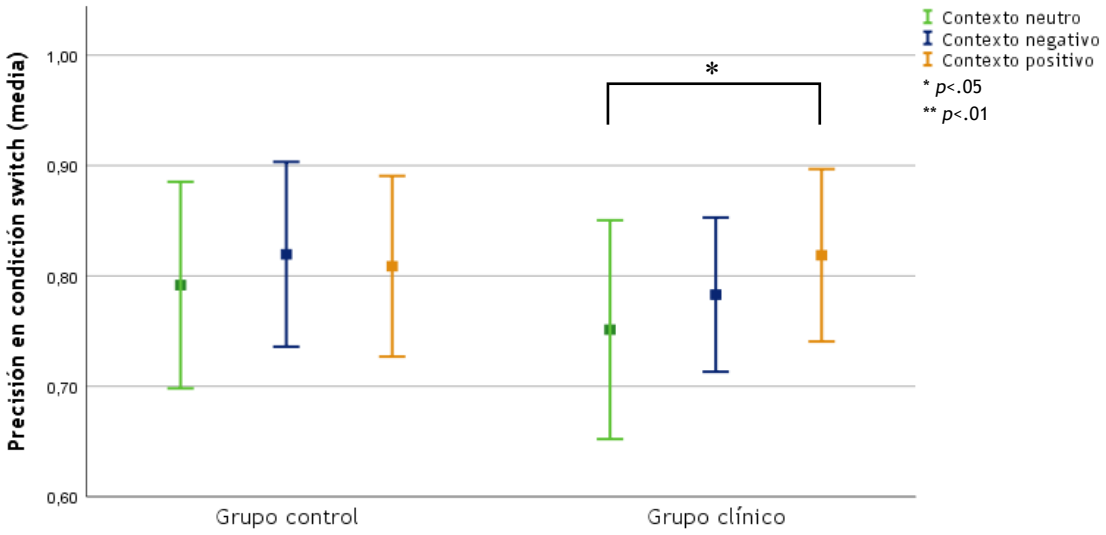


Figura 10. Representación gráfica de la precisión en las respuestas emitidas en condición *switch*

4.4.3.2.2. Precisión en condición no-switch

Los análisis no paramétricos de comparación realizados dentro de los grupos para conocer la precisión en cada contexto emocional han mostrado que, en el grupo clínico, la precisión de respuestas en condición *no-switch* en contexto positivo fue mayor que en contextos neutros (W=176.50, *p*=.033) y que en contextos negativos (W=148.50, *p*=.030) como se representa en la Figura 11.

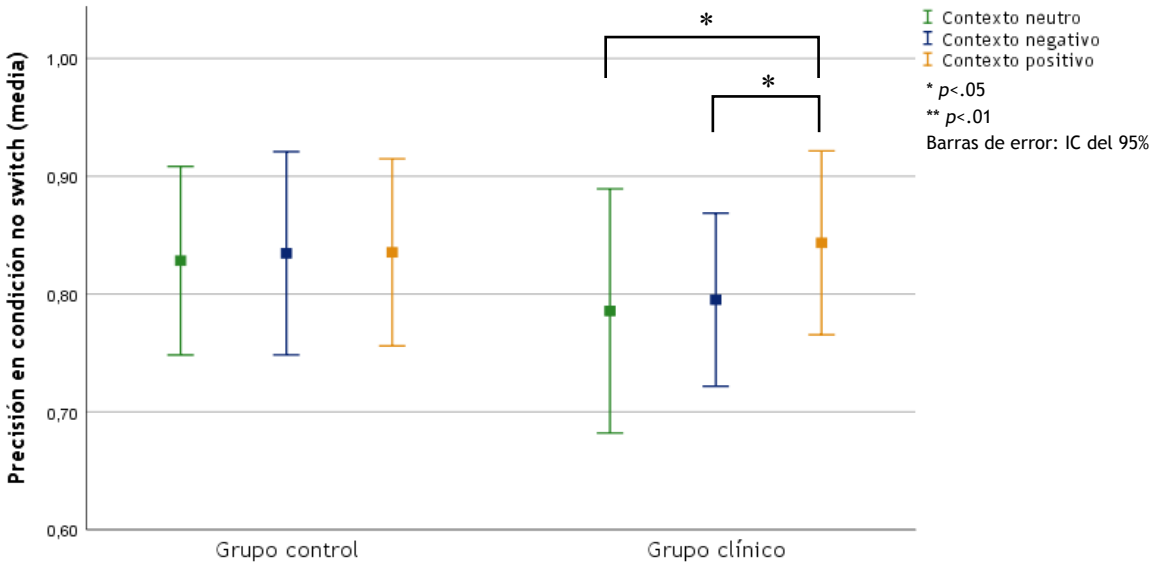


Figura 11. Representación gráfica de la precisión en las respuestas emitidas en condición *no-switch*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.3.2.3. Tiempo de respuesta en condición *switch*

Los análisis no paramétricos realizados para comprobar diferencias entre los grupos en los distintos contextos emocionales han demostrado que, en condición *switch*, los tiempos de respuesta del grupo clínico fueron menores que los del grupo control tanto en contextos negativos (U=382.00, *p*=.024) como en contextos positivos (U=375.00, *p*=.035) como puede comprobarse en la Tabla 13 y en la Figura 12.

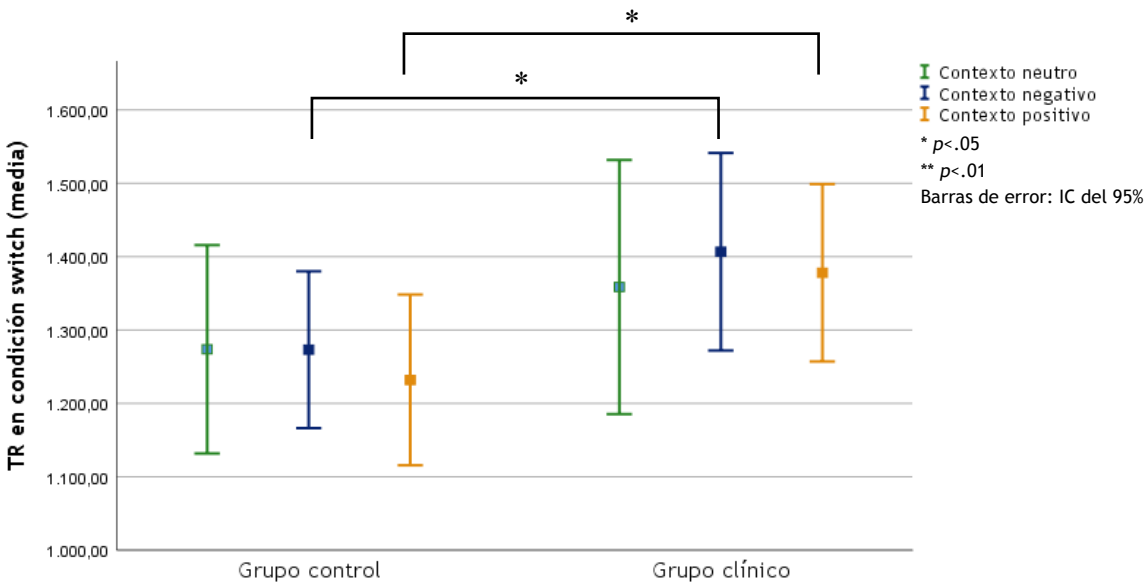


Figura 12. Representación gráfica del tiempo de respuesta en condición *switch*

4.4.4. Discusión

La flexibilidad cognitiva es una de las funciones ejecutivas posiblemente más involucrada en la comisión de conductas compulsivas, las cuales se caracterizan por su cualidad repetitiva, inflexible y ritualista (APA, 2013; Gruner y Pittenger, 2017). La flexibilidad cognitiva es una función compleja, que debería ser abordada desde un punto de vista múltiple. Así pues, puede ser evaluada con medidas de flexibidad atencional, tareas de aprendizaje inverso, tareas de alternancia o paradigmas *Task switching* (Gruner y Pittenger, 2017).

La mayoría de estas tareas han sido útiles para reportar afectaciones en los distintos componentes de la flexibilidad cognitiva (Francazio y Flessner, 2015; Stern et al., 2017; Gruner y Pittenger, 2017; Vaghi et al., 2017; Wolff et al., 2017; Tomiyama et al., 2019), pero en la gran mayoría de los casos no se ha tenido en cuenta el papel que las emociones pueden ejercer como moduladoras.

El objetivo de este estudio fue analizar la habilidad de flexibilizar una conducta en consecuencia con los requerimientos de un medio cambiante, como medida de flexibilidad cognitiva bajo situaciones emocionales, empleando imágenes extraídas de la base de datos IAPS (Lang et al., 2008; Soares et al., 2015). La hipótesis de partida del presente estudio fue que, en contextos emocionalmente negativos, la capacidad para flexibilizar conductas se vería más afectada que en contextos emocionalmente neutros, en las que ejecutarían la tarea de forma similar a las personas que formaron parte del grupo control.

En condiciones que no requirieron de flexibilidad (es decir, condiciones *no-switch*), el grupo clínico fue mucho más preciso en contextos positivos que en cualquier otro contexto. En condiciones de flexibilidad cognitiva (es decir, condiciones *switch*) el grupo clínico que tomó parte en este estudio realizó la tarea de una forma más precisa en contextos positivos que en neutros. Esto podría traducirse en que las emociones (en este caso, positivas) parecen ejercer un efecto facilitador de la flexibilidad cognitiva, al igual

que ocurre en otros estudios con diferentes tipos de poblaciones (Yanmei y Dejun, 2008; Wang et al., 2017; Zinchenko et al., 2015; Zinchenko et al., 2017). Por ejemplo, los estudios de Zinchenko y colaboradores concluyen que las emociones ejercen un efecto facilitador del procesamiento cognitivo en situaciones incongruentes y de conflicto con la realidad, como puede ser el recurrir a la ironía en un discurso oral (Zinchenko et al., 2015) y que, además, este efecto facilitador se mantiene con la edad (Zinchenko et al., 2017).

Más allá del posible efecto facilitador de las emociones positivas, en el presente trabajo sólo se han manifestado diferencias entre las personas que formaron parte del grupo clínico y las personas que formaron parte del grupo control con respecto a los tiempos de respuesta. El grupo clínico ha necesitado menos tiempo para responder con igual precisión que personas pertenecientes a la población general tanto en condiciones de flexibilidad cognitiva como en condiciones que no requerían dicha flexibilidad. Algunas revisiones sistemáticas de la literatura en este campo (Abramovitch et al., 2015; Benzina et al., 2016) apuntan a la inconsistencia en los hallazgos relacionados con la evaluación de la flexibilidad cognitiva. El resultado de las revisiones sistemáticas, haciendo balance de los datos a favor y en contra, suelen inclinarse hacia la dudosa existencia de alteraciones en flexibilidad cognitiva, debido a dos causas. La ratio de estudios a favor y en contra de la existencia de alteraciones en la flexibilidad cognitiva de pacientes con diagnóstico de TOC resulta insuficiente para concluir dichas alteraciones. Además, la gran variedad de tareas empleadas para evaluar la flexibilidad cognitiva, como el *Trail Making Test* versión B (Snyder et al., 2015), el *Wisconsin Card Sorting Test* (Krishna et al., 2011; Snyder et al., 2015; Deepthy et al., 2021) o la medida de flexibilidad cognitiva aportada por el test I/E del CANTAB (Nazarboland et al., 2017, Chamberlain et al., 2021; Isobe et al., 2021).

La amplia variedad de tareas empeladas en la evaluación de la flexibilidad cognitiva, así como las diversas funciones que evalúan, pueden aportar una mayor o menor fiabilidad en dicha evaluación (Gruner y Pittenger, 2017). Hay estudios que destacan la fragilidad en la generalización de resultados a partir de tareas que evalúan de una forma secundaria la flexibilidad cognitiva (Abramovitch y Cooperman, 2015). Por ejemplo, el test de Stroop permite evaluar la flexibilidad cognitiva, a pesar de que su objetivo principal sea evaluar la inhibición de respuestas, y es de esperar que el resultado de la evaluación no sea tan representativo de la flexibilidad cognitiva. Resultados más fácilmente generalizables son los extraídos de tareas más complejas y específicas como los paradigmas *Task switching*, cuyo objetivo principal es evaluar la flexibilidad atencional y la alternancia entre tareas, permitiendo diferenciar lo que es una afectación primaria de un bajo rendimiento debido a una evaluación secundaria con una tarea no específica (Abramovitch y Cooperman, 2015; Deepthy et al., 2021).

En el presente estudio se ha enfocado la evaluación de la flexibilidad cognitiva desde un paradigma *Task switching,* una tarea que en el pasado ha permitido detectar alteraciones en la flexibilidad cognitiva en población con diagnóstico de TOC (Gu et al., 2008; Han et al., 2011; Meiran et al., 2011; Remijnse et al., 2013; Wolff et al., 2017). Estas diferencias se han asociado a alteraciones en distintos patrones de activación cerebral (Gu et al., 2008; Han et al., 2011; Remijnse et al., 2013) e incluso se ha sugerido como explicación la posibilidad de que estos pacientes pudiesen presentar afectación en los procesos de categorización de estímulos (Wolff et al., 2017) o que pudiese verse modulada por la carga de información que manejen en su memoria de trabajo (Wolff et

al., 2017). Sin embargo, es difícil extraer una conclusión sólida debido a las diferencias clínicas de los grupos empleados en estos estudios, con sintomatología ligeramente más agravada que las del grupo clínico empleado en el presente estudio.

Un estudio de Zetsche y colaboradores (Zetsche et al., 2015) apuntó a que las alteraciones en flexibilidad cognitiva en contextos emocionales podrían aparecer únicamente en situaciones relacionadas directamente con los contenidos del subtipo sintomatológico de TOC que afecta a cada persona. A pesar de que las valencias de los estímulos empleados en la tarea están tipificadas por la IAPS (Lang et al., 2008; Soares et al., 2015) como positiva, negativa o neutra basándose en los estándares seguidos para la validación del repositorio de imágenes; la naturaleza tan heterogénea del TOC puede generar subjetividades en función del subtipo sintomatológico de la persona con diagnóstico de TOC evaluada. Así, un estímulo (por ejemplo, una pastilla de jabón) tipificado como neutro, podría ser valorado como muy positivo por una persona con un diagnóstico de TOC de limpieza. Por ende, podría implicar que el estímulo pueda provocar una respuesta facilitadora o aversiva en función del subtipo sintomatológico de cada persona evaluada, modulando la flexibilidad cognitiva incluso en situaciones tipificadas como neutras; mientras otros estímulos no relacionados con su diagnóstico no les evoquen ningún tipo de emocionalidad en un grado tan elevado que pueda ejercer una modulación ejecutiva.

Una investigación de flexibilidad cognitiva en la que se pidió a cada participante del estudio que imaginasen situaciones emocionalmente negativas, (Stern et al., 2017), reportó mayores costes de flexibilidad cognitiva en contextos negativos. Aun con esto, es difícil extraer conclusiones de este estudio, puesto que el nivel de arousal y valencia de dichos contextos fue variable según la elección de cada participante, ya que podrían haber imaginado contextos negativos relacionados con el propio subtipo sintomatológico de TOC o ser un contexto negativo independiente a su sintomatología (Vu et al., 2017).

En el presente estudio se emplearon estímulos contextuales consistentes en imágenes de valencia negativa, pero debido a la heterogeneidad del trastorno, no fueron específicamente negativas para la totalidad del grupo. Si comparamos el grupo clínico empleado en el presente estudio con el de otros estudios, existen ciertas diferencias: el grupo clínico que forma parte del presente estudio es adulto, con una edad de inicio de enfermedad en la adultez frente al inicio en la infancia del grupo de participantes del estudio de Wolff y colaboradores (2017). Las personas con TOC de inicio en la infancia generalmente presentan una sintomatología más agravada (Ruscio et al., 2010). Las personas que tomaron parte en este estudio estaban siendo tratadas con una pauta farmacológica exitosa, de largo recorrido y con buena respuesta al mismo, algo que suele estar asociado con la normalización de la flexibilidad cognitiva (Han et al., 2011; Vriend et al., 2013). Las características de nuestra muestra, pudieron ayudar a que la emocionalidad negativa no interfiriese incluso en el caso de participantes con obsesiones y/o compulsiones relacionadas con las imágenes mostradas. El presente trabajo aporta más evidencia a la importancia de controlar el uso de una muestra homogénea para obtener resultados generalizables.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El estudio no está libre de limitaciones. En primer lugar, la muestra es pequeña y muy homogénea, no permitiendo sacar conclusiones firmes. Las razones por la que muchos participantes no lograron terminar la tarea fueron: la alta velocidad de presentación de los estímulos, el hecho de tener asociada una regla nemotécnica sobre los números pares e impares que dificultaba la asimilación de qué tecla correspondía a cada

característica a clasificar, la dificultad para distinguir el color del borde del color del contenido de la imagen de fondo y la asociación que algunos participantes llegaron a referir como negativa para el borde de color rojo y positiva para el borde de color verde, independientemente de la valencia emocional aportada por las imágenes de fondo. Una importante limitación del estudio es que no todas las variables recogidas no cumplen el supuesto de normalidad, con lo que se ha tenido que recurrir a pruebas no paramétricas. Por ello, los resultados obtenidos deben ser tomados con cautela.

4.4.5. Conclusiones

La flexibilidad cognitiva de personas afectadas de TOC parece estar preservada y presenta un rendimiento similar al de personas sanas incluso en contextos negativos.

La presentación de estímulos positivos parece ejercer sobre las personas con diagnóstico de TOC un efecto facilitador de la flexibilidad cognitiva, que hace que su rendimiento sea mejor.

Futuros estudios deberán controlar los subtipos sintomatológicos de la muestra empleada, así como su severidad sintomatológica y comorbilidades asociadas.

Finalmente se procederá a presentar el Estudio 3. En este tercer trabajo se abordará la evaluación de la memoria de trabajo de personas con diagnóstico de TOC bajo diferentes contextos emocionales. El objetivo es el de conocer si en función del contexto en el que se encuentre la persona con diagnóstico de TOC, sean positivos, negativos o carentes de emocionalidad, la memoria de trabajo de estos pacientes se podría ver modulada por dicho componente emocional.

4.5. ESTUDIO 3. MODULACIÓN EMOCIONAL DE LA MEMORIA DE TRABAJO EN EL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

A pesar de que todavía no existe consenso a la hora de situar la memoria de trabajo como una función ejecutiva principal (Diamond, 2013; Snyder et al., 2015) o un componente accesorio (Pérez y Alba, 2014; Abramovitch y Cooperman; 2015), lo cierto es que la memoria de trabajo tiene un elevado peso en el control ejecutivo.

Han sido varios los estudios que han puesto en evidencia que las personas con diagnóstico de TOC presentan alteraciones en esta área de control de la información (Snyder et al., 2015) frente a otros que no han hallado dichas dificultades en la actualización y manipulación de la información (Krishna et al., 2011). Como ya se ha descrito en el Capítulo 1 de la presente tesis doctoral, la existencia de alteraciones en la memoria de pacientes con diagnóstico de TOC despierta inconsistencias, al estar estrechamente ligada a otras funciones ejecutivas como las habilidades de organización (Chamberlain et al., 2005).

En el caso de la memoria de trabajo, las investigaciones llevadas a cabo en Trastorno Obsesivo Compulsivo han reportado afectaciones en situaciones de elevada carga memorística en la que se debe actualizar y monitorizar una mayor cantidad de información (Purcell et al., 1998; van der Wee et al., 2003; de Vries et al., 2014; Heinzel et al., 2018; Heinzel et al., 2021a).

Además, algunos de estos estudios han permitido que se pueda proponer que la existencia de afectaciones en la memoria de trabajo pueda ser un potencial endofenotipo de la enfermedad como se indica en los estudios de de Vries y colaboradores (2014) y Heinzel y colaboradores (2021a), que emplearon participantes con diagnóstico de TOC, hermanos no afectos y un grupo control de comparación. En ambos estudios se mostró que, si bien la ejecución conductual se mantuvo preservada, se observaron patrones de activación cerebral diferenciados del grupo clínico y de hermanos no afectos en comparación con el grupo control que podían ejercer como mecanismos de compensación, llevados a cabo para mantener un nivel de memoria de trabajo normalizado.

De hecho, en el estudio llevado a cabo por de Vries y colaboradores (2014), se detectaron que sólo en el grupo de pacientes se presentó una mayor conectividad entre la zona de la amígdala y el córtex prefrontal. Con esto se sugería la posible implicación que las emociones pueden ejercer sobre las funciones ejecutivas en el caso de pacientes con diagnóstico de TOC.

Dentro de la investigación centrada en el TOC, se han estudiado algunos tipos de memoria bajo diferentes contextos emocionales, predominantemente negativos. Estudios de memoria explícita en contextos negativos como el llevado a cabo por Jang y colaboradores (2017) no han obtenido diferencias a nivel conductual en la memoria de personas diagnosticadas de TOC y la población general. Sin embargo, en este estudio sí se han reportado patrones de mayor activación cerebral en zonas como el giro occipital medio, el giro temporal medio o el cerebelo en el caso de las personas del grupo clínico en comparación con la población control en contextos negativos.

Sin embargo, hasta el momento no se ha realizado ningún estudio de la memoria de trabajo de pacientes con diagnóstico de TOC bajo diferentes contextos emocionales. En población general, empleando la tarea N-*Back* en contextos emocionales, Miendlarzewska y colaboradores (2013) indicaron que la presentación de estímulos negativos en condiciones de alta carga de memoria (2-*Back*) crean un nivel extra de atención y monitorización ante la presentación de posibles situaciones negativas futuras.

Este tipo de modulación que las emociones pueden ejercer sobre la memoria de trabajo son de interés en el caso de pacientes con diagnóstico de TOC, donde ya se ha reportado el efecto de las emociones negativas sobre los procesos de monitorización durante la realización de tareas (Roh et al., 2016) o sobre la memoria verbal en casos relacionados con la propia sintomatología (Fink et al., 2017).

4.5.1. Objetivo

El objetivo de este estudio fue analizar el rendimiento de la memoria de trabajo de pacientes con diagnóstico de TOC en contextos emocionales caracterizados como positivos, negativos y neutros; y comparar dicho rendimiento con el de personas pertenecientes a la población general en los mismos contextos.

Se ha hipotetizado que los contextos emocionales negativos ejercerán un efecto modulador de la memoria de trabajo, empeorando la precisión en el recuerdo y/o aumentando los tiempos de respuesta en la muestra TOC, mientras que en contextos emocionalmente neutros no habría diferencia entre el grupo clínico y el grupo control.

4.5.2. Material y método

4.5.2.1.Participantes

Partiendo de una muestra total de 31 participantes clínicos, sólo un participante no fue capaz de realizar la tarea. En este estudio han tomado parte un grupo de 30 participantes con diagnóstico de TOC y un grupo de 30 participantes controles, ambos con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años y equiparables en edad, sexo y nivel educativo.

4.5.2.2.Material

La evaluación de la memoria de trabajo en diferentes contextos emocionales se ha realizado empleando una tarea *N-Back* con dos cargas de memoria (*2-Back*) modificada, empleando estímulos contextuales de valencia positiva, negativa y neutra.

Se seleccionaron 48 imágenes de la base de datos *International Affective Picture Systems* (IAPS) (Lang et al., 2008; Soares et al., 2015) como estímulos emocionales (16 para cada conjunto de valencia positiva, negativa y neutra) (véase la Tabla 14 para más detalles). Las imágenes de valencia positiva consistieron en familias, escenas eróticas, dinero, aventuras y deportes. Las imágenes de valencia negativa incluían escenas relacionadas con enfermedades, muerte, funerales, contaminación y suciedad. Las imágenes de valencia neutra consistieron en objetos cotidianos y personas en situaciones aleatorias.

Tabla 14. Selección de imágenes de la International Affective Picture System (IAPS) para el paradigma 2-*Back* emocional

	Positivas	Negativas	Neutras
Valencia (M)	7.56	2.33	5.02
Valencia mínima	7.20	1.41	4.44
Valencia máxima	8.10	2.69	5.46
Valencia (DT)	0.30	0.30	0.40
Arousal	5.61	5.53	3.77
Arousal mínimo	4.97	4.79	3.45
Arousal máximo	6.18	5.97	3.99
Arousal (DT)	0.35	0.35	0.17

4.5.2.3.Paradigma 2-*Back* emocional

El paradigma experimental empleado en este estudio consiste en una tarea N-*Back* con dos cargas de memoria, conocida como 2-*Back*. Se ha empleado una versión modificada de esta prueba con el objetivo de inducir contextos emocionales que pudiesen condicionar la ejecución.

El experimento consistió en una secuencia de imágenes divididas en tres bloques emocionales, caracterizados por la inclusión de estímulos de valencia positiva, negativa y neutra.

En cada ensayo se presentó una imagen emocional positiva, negativa o neutra, dependiendo del bloque. Cada participante se instruyó para emitir una respuesta pulsando la barra espaciadora de un teclado QWERTY siempre que la imagen presentada fuese idéntica a la presentada dos ensayos atrás, y no pulsando ninguna tecla si la imagen era diferente.

4.5.2.4.Procedimiento

Durante el experimento, cada participante tomó asiento frente al ordenador en una sala aislada de ruidos y de cambios de luz. Cada participante recibió las instrucciones pertinentes y, antes de los bloques experimentales, realizaron un bloque de entrenamiento con retroalimentación completa (consistente en 18 ensayos) empleando 10 imágenes emocionales diferentes a las empleadas en el paradigma experimental.

El paradigma completo consistió en un total de 180 ensayos divididos en tres bloques de 60 ensayos. Cada bloque se compuso de un solo tipo de estímulos emocionales, creando así un bloque con contextos emocionales positivos, un bloque con contextos emocionales negativos y un bloque con un contexto neutral. El orden de presentación de cada bloque fue completamente aleatorio, así como dentro de cada bloque emocional las imágenes se presentaron aleatoriamente. Cada imagen fue presentada durante un máximo de 1000ms., con un intervalo entre ensayos de 1000ms., como se ilustra en la Figura 13. Las imágenes objetivo se empezaron a incluir a partir del sexto ensayo de cada bloque, y se presentaron como máximo dos ensayos diana seguidos.

Entre cada bloque hubo breves períodos de descanso con una duración máxima de 1 minuto entre los tres bloques, mientras cada participante permanecía en su asiento.

La presentación de la tarea experimental se realizó en un ordenador portátil con pantalla LED de 15'' equipado con el software E-Prime 3.0 SP2 (Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA).

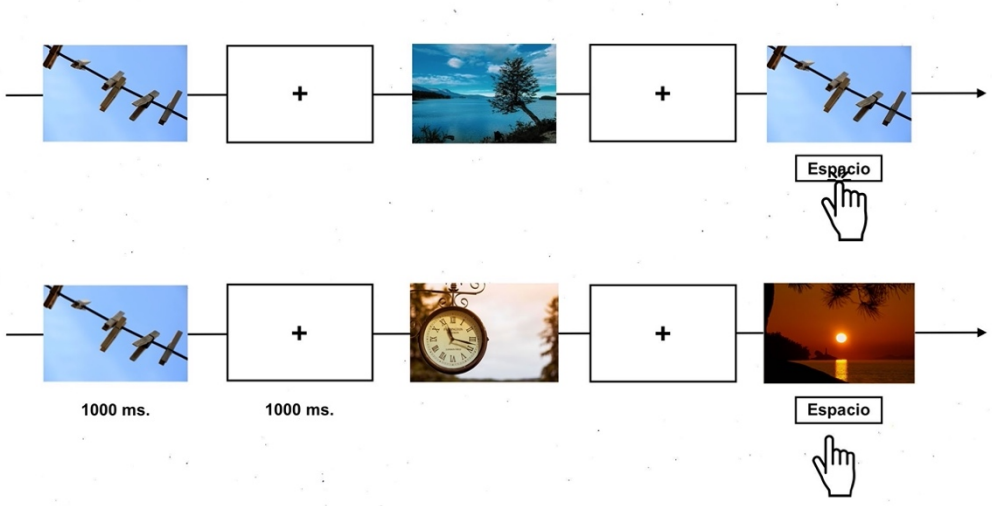


Figura 13. Representación de un ensayo objetivo empleando el paradigma 2-*Back* emocional

4.5.2.5.Análisis de datos

Los datos brutos de la tarea 2-*Back* se filtraron a través de la herramienta E-DataAid del software E-Prime. Los análisis estadísticos se realizaron empleando el software IBM *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versión 26 para Windows (IBM Inc.).

Se realizaron análisis de comparación de datos sociodemográficos y clínicos entre el grupo clínico y el grupo control usando el estadístico *t* de Student (bilaterales) o el estadístico χ^2 de Pearson.

Las variables dependientes de la tarea 2-*Back* fueron la precisión (entendida como respuestas correctas ante estímulos diana y ausencia de respuesta ante estímulos *no*-diana, las falsas alarmas) y el tiempo de respuesta.

Se comprobó el supuesto de normalidad de cada variable recogida en los distintos contextos emocionales empleando la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Shapiro-Wilk.

A pesar de que muchas de las variables no cumplieron con el supuesto de normalidad, se realizaron análisis de varianza (ANOVAs) de medidas repetidas mixtos, por la no existencia de una alternativa no paramétrica a dicho análisis.

El ANOVA de medidas repetidas mixto estuvo compuesto por un factor intra-sujeto (valencia) con tres niveles (neutro, negativo y positivo) y un factor inter-sujeto (grupo) con dos niveles (grupo control y TOC). Para ayudar a interpretar y confirmar con aproximaciones no paramétricas los resultados obtenidos en el ANOVA de medidas repetidas mixto, se realizaron comparaciones por pares en cada uno de los grupos usando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon. También se usó el estadístico U de Mann-Whitney para comparar ambos grupos en cada contexto emocional.

Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos.

4.5.3. Resultados

A continuación, se realizará una presentación de los hallazgos obtenidos tras la realización de los análisis estadísticos.

4.5.3.1.Resultados sociodemográficos

La Tabla 15 recoge la información sociodemográfica y clínica del grupo con diagnóstico de TOC y del grupo control. La muestra diagnosticada de TOC está compuesta por 30 participantes con una media de edad de 40.37 (DT=8.28) y la muestra control tiene una media de edad de 37.90 (DT=10.24).

Tabla 15. Datos sociodemográficos y clínicos (media ± desviación típica) de los grupos que formaron parte del estudio

		TOC (N=30)	Control (N=30)	*t*	*p*
Edad		40.37 ± 8.28	37.90 ± 10.24	-1.026	.309
Sexo (h/m)		18/12	16/14	χ^2=1.048	.592
Años de estudio		16.7 ± 2.76	16.40 ± 3.63	-.360	.720
STAI	Estado	26.28 ± 11.89	28.55 ± 17.86	.571	.570
	Rasgo	35.83 ± 10.12	30.86 ± 20.22	-1.182	.242
BDI-II		22.10 ± 12.74	4.96 ± 3.50	-6.871	<.001**
PANAS	Positivo	33.7 ± 8.99	30.31 ± 7.46	-1.578	.121
	Negativo	23.17 ± 10.91	16.62 ± 6.59	-2.778	.007**

STAI: State-Trait Anxiety Scale; BDI-II: Beck Depression Inventory-II; PANAS: *Positive Affect and Negative Affect Schedule*

*p<.05, **p<.01

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 16. Resultados promedio y desviaciones típicas de cada participante en la tarea N-*Back* en contextos emocionales

	Condición	Grupo	Valencia		
			Neutra	Negativa	Positiva
Precisión	Diana	Control	.74±.22	.80±.18	.77±.19
		TOC	.69±.24	.74±.19	.68±.22
	No diana	Control	.93±.14	.92±.14	.92±.15
		TOC	.92±.14	.90±.15	.90±.15
Falsas alarmas		Control	.07±.14	.08±.14	.08±.15
		TOC	.08±.14	.10±.15	.10±.15
Tiempo de respuesta	Target	Control	454.08±136.81	498.01±118.70	492.61±119.20
		TOC	380.37±117.52	427.33±100.28	386.42±117.34

El grupo de pacientes con diagnóstico de TOC presentó un nivel de sintomatología depresiva moderada de acuerdo con la clasificación propuesta por Beck y colaboradores (Beck et al., 1996). Los análisis mostraron diferencias a nivel de sintomatología depresiva, siendo ésta significativamente mayor (t=-6.871, p<.01) en el grupo con diagnóstico de TOC en comparación con el grupo control.

Además, el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC mostró mayores puntuaciones de afectividad negativa (t=-2.778, p<.01) que el grupo control en la evaluación con el PANAS previa a la realización de la tarea.

4.5.3.2.Resultados neuropsicológicos

4.5.3.2.1. Precisión ante el estímulo diana

En lo que respecta a la precisión de respuesta al estímulo diana, es decir, a la cantidad de veces que se emitió una respuesta al presentarse una imagen idéntica a la presentada dos imágenes atrás, el ANOVA de medidas repetidas reportó un efecto del grupo $F_{1,57}$=14.00, p<.01). Las comparaciones por pares mostraron que la precisión fue mejor ante estímulos negativos que neutros (la diferencia de medias es 0.052, p=.01) y que positivos (la diferencia de medias es 0.050, p<.01).

Los análisis comparativos realizados empleando pruebas no paramétricas para conocer la precisión en cada condición emocional dentro de los grupos, mostraron que el grupo control respondió con menor precisión a los estímulos diana en contextos neutros que en contextos de valencia negativa (W=265.50, p=.021). En el caso del grupo clínico, la respuesta a los estímulos negativos fue mejor que a los estímulos positivos (W=106.00, p=.044), tal y como se representa en la Figura 14.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

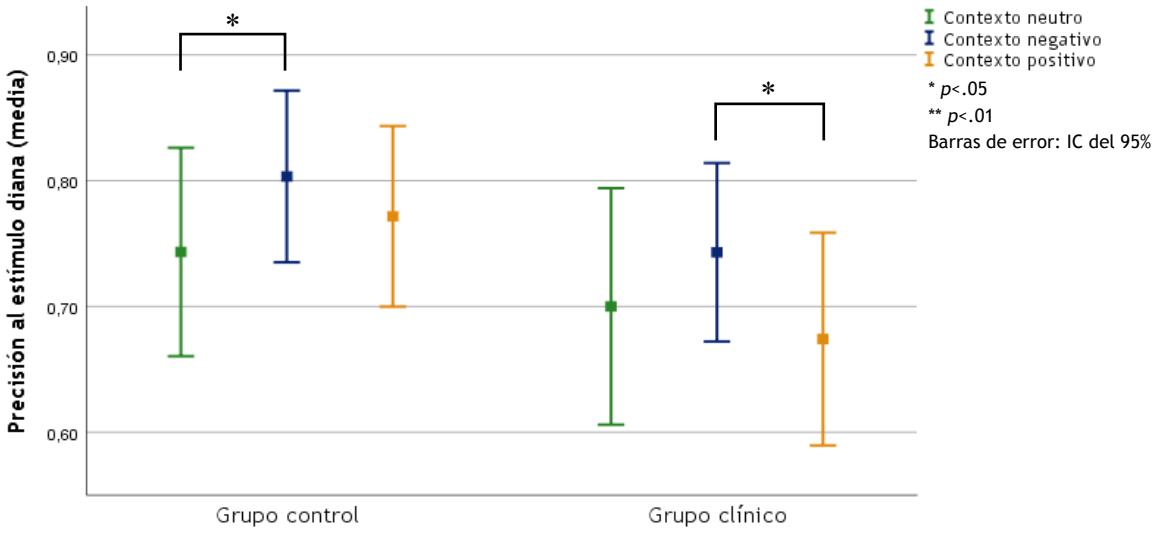


Figura 14. Representación gráfica de la precisión en la respuesta ante estímulos diana

4.5.3.2.2. Falsas alarmas

El ANOVA de medidas repetidas ha mostrado la existencia de un efecto de la valencia en la comisión de falsas alarmas en esta tarea ($F_{1,58}$=9.72, p<.01). Las comparaciones por pares han mostrado un menor número de falsas alarmas ante estímulos neutros que positivos (la diferencia de medias es -0.014, p<.01).

Los análisis no paramétricos realizados para conocer las diferencias que cada grupo presentó en los diferentes contextos emocionales indicaron que esta mayor cantidad de falsas alarmas en contextos positivos que en contextos neutros existe en el grupo clínico (W=222.00, p=.01), pero no en el grupo control, tal y como se muestra en la Figura 15.

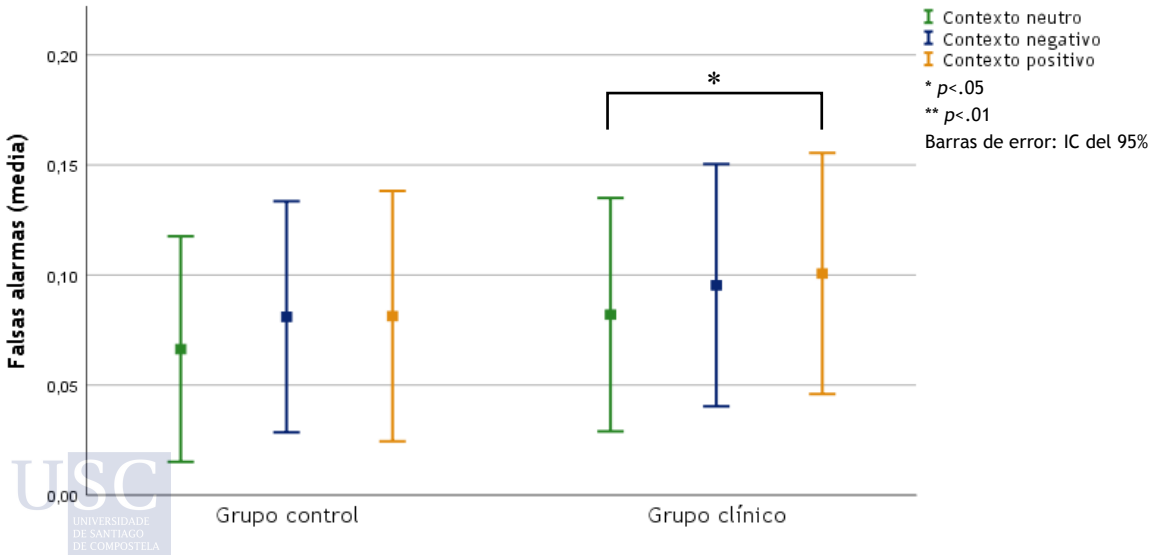


Figura 15. Representación gráfica de las falsas alarmas cometidas por los grupos ante estímulos no objetivo

4.5.3.2.3. Tiempo de respuesta

Tras la realización de los análisis estadísticos, se reporta un efecto de la valencia en el tiempo de respuesta a estímulos diana ($F_{1,58}$=12.65, p<.01) y un efecto del grupo ($F_{1,58}$=9,14, p<.01). Las comparaciones por pares han mostrado que el tiempo de respuesta es menor para estímulos neutros que para negativos, con una diferencia de medias de -45.56 (p<.01).

Los análisis comparativos con las pruebas no paramétricas mostraron diferencias en los tiempos de respuesta entre ambos grupos en todos los contextos emocionales. Como se puede comprobar en la Tabla 16 y en la Figura 16a, se observaron mayores tiempos de respuesta en el grupo control en contextos neutros (U=261.5, p<.01), negativos (U=261.00, p<.01) y positivos (U=233.00, p<.01).

Así mismo, mediante los análisis no paramétricos realizados dentro de los grupos, se comprobó que el grupo control presentó tiempos de respuesta más bajos para estímulos neutros que para estímulos negativos (W=381.00, p<.01), mientras que en el grupo clínico las diferencias de tiempo de respuesta se presentaron entre contextos neutros y negativos (W=359.00, p<.01), y neutros y positivos (W=331.00, p=.043), tal y como se representa en la Figura 16b.

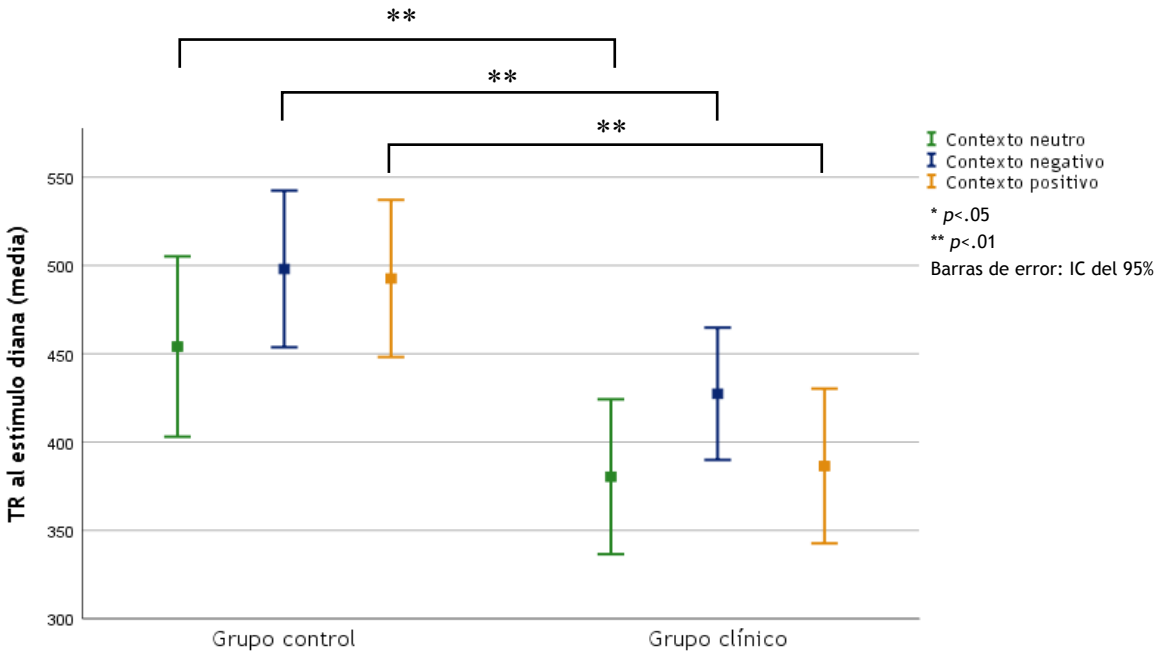


Figura 16a. Representación gráfica de las diferencias intergrupales en los tiempos de respuesta ante estímulos objetivo en los diferentes contextos emocionales

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

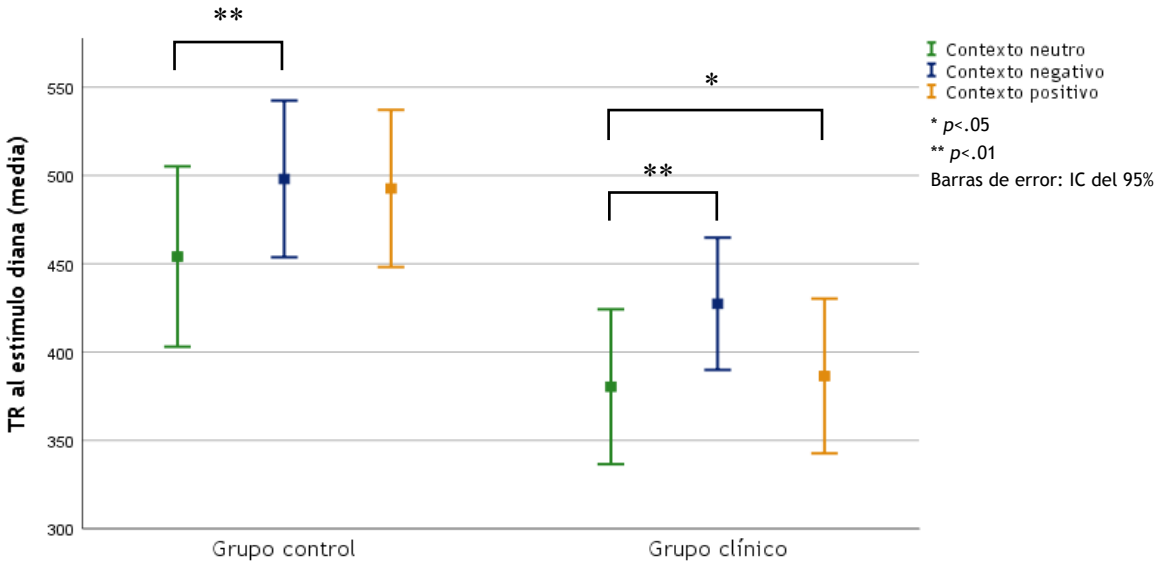


Figura 16b. Representación gráfica de las diferencias intragrupales en los tiempos de respuesta ante estímulos objetivo en los diferentes contextos emocionales

4.5.4. Discusión

La memoria de trabajo, entendida como la habilidad para mantener, monitorizar y actualizar información útil para la consecución de algún objetivo de forma inmediata (Diamond, 2013; Pérez y Alba, 2014), ha sido poco estudiada en el ámbito del TOC.

Los estudios realizados respecto a la memoria de trabajo en personas con diagnóstico de TOC, mantienen que las diferencias con grupos control aparecen en situaciones en las que la carga de información a actualizar es elevada (Purcell et al., 1998; van der Wee et al., 2003; de Vries et al., 2014; Heinzel et al., 2018; Heinzel et al., 2021a). Los hallazgos del estudio llevado a cabo por de Vries y colaboradores (2014), que sostenían la existencia de activaciones más elevadas de la conectividad entre la amígdala y el córtex prefrontal en personas con diagnóstico de TOC que las presentadas por personas no afectas, explica la necesidad de estudiar el potencial efecto que las emociones pueden ejercer sobre el funcionamiento ejecutivo.

En el presente trabajo se ha intentado evaluar el potencial efecto modulador que los contextos emocionales pueden ejercer sobre la memoria de trabajo de personas con TOC. Los resultados muestran que, en esta tarea *N-Back* con dos cargas de memoria, las personas con diagnóstico de TOC han respondido de una forma muy similar a la del grupo control empleado para establecer comparaciones.

Los resultados que se han obtenido en este estudio muestran que el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC ha presentado una serie de diferencias respecto al grupo de participantes pertenecientes a la población general. Específicamente, estos resultados sugieren que las personas diagnosticadas de TOC han sido más rápidas en la identificación de los estímulos diana independientemente de la valencia.

La precisión en las respuestas emitidas por el grupo clínico, no ha diferido del grupo control en el caso de contextos negativos ni neutros. Sin embargo, sí se han hallado diferencias en la precisión de respuesta en contextos positivos. Este resultado sugiere que

las personas diagnosticadas de TOC podrían presentar una peor memoria de trabajo únicamente en contextos positivos. Mientras, en situaciones negativas o carentes de carga emocional, el grupo clínico ha presentado una memoria de trabajo preservada e incluso más rápida en comparación con participantes de la población general, lo que indica que no existe ningún tipo de modulación por parte de estos dos contextos emocionales en el TOC.

Con todo, han existido diferencias dentro de los grupos que, si bien no han marcado una diferencia significativa entre ellos, es importante destacarlas. En ambos grupos, los estímulos ante los que mejor precisión se ha demostrado han sido los estímulos negativos; en el caso del grupo clínico los han recordado mejor que los estímulos de carga positiva y en el caso del grupo control, han sido mejor recordados que los estímulos de valencia neutra. Este resultado nos lleva a rechazar la hipótesis propuesta de que, ante estímulos negativos, la capacidad memorística del grupo de pacientes se vería sensiblemente afectada. Sin embargo, el hecho de que el recuerdo de estímulos negativos sea mejor, puede deberse al aumento en el nivel de alerta que provocan las imágenes de valencia negativa, potenciando un nivel de vigilancia que no se desarrolla a partir de las imágenes de valencia neutra o positiva (Mirabella, 2018).

Las personas que formaron parte del grupo control han demostrado una peor discriminación de estímulos positivos que de estímulos neutros, mediante la comisión de un mayor número de falsas alarmas (es decir, respondiendo ante estímulos que no eran el objetivo). Estos hallazgos permiten reforzar la idea propuesta por Mirabella (2018), que defendía un aumento de la capacidad y la huella atencional en contextos de carga negativa. Por otro lado, la investigación de Miendlarzewska y colaboradores (2013), aunque llevada a cabo con población general, refuerza este papel de anticipación que existe en contextos negativos, incluso en el caso de pacientes con diagnóstico de TOC. Cabe destacar que en el estudio realizado por Miendlarzewska y colaboradores (2013) se empleaba un grupo con un estado de ansiedad inducida, que podría de alguna forma equipararse con grupos clínicos diagnosticados con Trastornos de Ansiedad. A pesar de que el TOC ya no forma parte de este grupo diagnóstico desde la publicación del DSM-5 (APA, 2013), sigue contando con una importante carga de ansiedad asociada.

En suma, los resultados obtenidos en el presente estudio y los obtenidos por Mirabella (2008) y Miendlarzewska y colaboradores (2013) permitirían hacer frente a las hipótesis propuestas por Mathews y MacLeod (2005), por Najmi y colaboradores (2009) o por Zhang y colaboradores (2017), que apuntaban a que las personas con diagnóstico de TOC podrían emplear estrategias de cambios del foco de atención del estímulo en situaciones contextualmente negativas o con altas cargas de estrés y ansiedad.

Hasta donde se conoce, todavía no se ha realizado ningún otro estudio que evalúe la memoria de trabajo de pacientes con diagnóstico de TOC empleando un paradigma emocional. Lo que se conoce hasta el momento de la memoria de trabajo de estos pacientes, se centra en el estudio en paradigmas carentes de carga emocional, y que han reportado alteraciones en la memoria de trabajo de pacientes con diagnóstico de TOC (Nakao et al., 2009; Koch et al., 2012; Kashyap et al., 2013; Heinzel et al., 2018; Heinzel et al., 2021a). Si bien algunos de los estudios encontraron que estas deficiencias ya eran evidentes durante las tareas de baja carga de memoria (Koch et al., 2012), otros reportaron un mayor deterioro con una mayor carga de memoria (Heinzel et al., 2018).

Sin embargo, diferentes cargas de memoria pueden estar asociadas con diferentes patrones de activación cerebral en el TOC. Disminuciones de la actividad en el área motora suplementaria (SMA) y el lóbulo parietal inferior (Gonçalves et al., 2016a; Heinzel et al., 2018) y en corteza cingulada anterior (ACC) (Koch et al., 2012; Gonçalves et al., 2016a) han sido reportadas con altas cargas de memoria de trabajo. Asimismo, diferentes patrones de activaciones cerebrales explican la ausencia de alteraciones en las personas con diagnóstico de TOC durante las tareas de baja carga de memoria, debido a la existencia de mecanismos compensatorios (de Vries et al., 2014) para mantener un funcionamiento ejecutivo adecuado.

Con todo, la heterogeneidad del trastorno no permite sacar conclusiones firmes sobre la especificidad de las alteraciones de la memoria de trabajo en el TOC. Es importante tener en cuenta que diferentes subtipos sintomáticos pueden estar asociados con activaciones cerebrales específicas y variados patrones de rendimiento durante la tarea N-*Back* (Nakao et al., 2009). Pacientes con un subtipo de TOC de tipo verificativo mostraron más deterioros de la memoria de trabajo que pacientes con compulsiones de limpieza o lavado, y esto se asoció con disminuciones en la actividad de la circunvolución poscentral izquierda y el tálamo derecho (Nakao et al., 2009). Además, se ha informado de que bajos niveles de *insight* se asociaron con una disminución de la memoria de trabajo (Koch et al., 2012) y que la gravedad del trastorno estaría asociada con patrones alterados en la actividad de la corteza orbitofrontal derecha (Nakao et al., 2009).

El tiempo transcurrido desde el inicio del trastorno también puede ser un factor que afecte a la memoria de trabajo, como también ocurre en otras funciones ejecutivas como el control inhibitorio (Keskin-Ergen et al., 2014). Se han reportado afectaciones en pacientes con un largo recorrido diagnóstico (Nakao et al., 2009) frente a pacientes con un diagnóstico reciente, quienes presentaron una memoria de trabajo preservada. Además, el grupo de pacientes con un diagnóstico de TOC reciente y más cercano al momento de la evaluación mostró una mayor activación sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha en comparación con personas de la población general e incluso con pacientes afectados de TOC con un mayor número de años transcurridos desde el diagnóstico, lo que sugiere que las anomalías en términos de la función cerebral ocurren durante las primeras etapas del TOC (Nakao et al.,2009) y se estabilizan con el tiempo.

En el presente estudio, las características de la muestra es una limitación a la hora de extraer conclusiones firmes. Son pacientes que llevan muchos años con diagnóstico y que presentan una sintomatología leve y controlada con tratamiento farmacológico, que está relacionado con la mejora ejecutiva. Además, la carga memorística empleada en el paradigma puede no ser un hándicap el grupo clínico quienes, basándonos en la literatura previa, parecen presentar más problemas de memoria de trabajo cuando la carga a recordar es elevada. Una importante limitación del estudio es que no todas las variables recogidas no cumplen el supuesto de normalidad, con lo que se ha tenido que recurrir a pruebas no paramétricas. Por ello, los resultados obtenidos deben ser tomados con cautela.

Investigaciones futuras deberían tener en cuenta los resultados de este estudio, así como las limitaciones presentadas, con el objetivo de estudiar el efecto de las emociones y las alteraciones en memoria de trabajo en pacientes con diagnóstico de TOC. Sería interesante examinar la capacidad memorística en muestras más amplias y representativas, empleando paradigmas con mayores cargas de información a recordar; así como incorporar evaluaciones de neuroimagen que sirvan como soporte de los

resultados hallados. También sería interesante controlar variables sintomáticas y comórbidas que puedan estar ejerciendo un efecto modulador del funcionamiento ejecutivo. Así mismo, se deberían crear paradigmas emocionales que reflejen la elevada heterogeneidad de este trastorno, empleando estímulos representativos de los diferentes subtipos sintomatológicos.

4.5.5. Conclusiones

Hasta donde se sabe, este es el primer estudio centrado en la evaluación de la memoria de trabajo de personas con diagnóstico de TOC en diferentes contextos emocionales.

Los resultados obtenidos en este trabajo no han cumplido con la hipótesis de partida, que sostenía que las personas con diagnóstico de TOC presentarían una memoria de trabajo afectada bajo contextos emocionales negativos.

Se ha observado que, en el grupo clínico, se han recordado mejor y de forma más precisa los estímulos con carga negativa, en comparación con estímulos con carga positiva, algo que no ha ocurrido en el grupo control. Esto sugiere que el grupo clínico que tomó parte en este estudio ha experimentado un efecto modulador facilitador del recuerdo en situaciones negativas.

Los resultados son prometedores. Este estudio debería ser replicado en investigaciones futuras, empleando grupos muestrales más amplios y que reflejen la elevada heterogeneidad de esta patología.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5. CAPÍTULO 3. PREDICCIÓN DEL IMPACTO CLÍNICO DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN TOC USANDO TÉCNICAS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

Parte del contenido del presente capítulo ha sido publicado como Tubío-Fungueiriño, M.[1,2,3], Cernadas, E.[4], Gonçalves, O.F.[5,6], Segalas, C.[7,8,9,10], Bertolín, S.[7,8], Mar-Barrutia, L.[7], Real, E.[7,8,10], Fernández-Delgado, M.[4], Menchón, J.M.[7,8,9,10], Carvalho, S.[11], Alonso, P.[7,8,9,10], Carracedo, A.[1,12,13,14] y Fernández-Prieto, M.[1,2,12,13] (2022). Viability Study of Machine Learning-Based Prediction of COVID-19 Pandemic Impact in Obsessive-Compulsive Disorder Patients. *Frontiers in Neuroinformatics*. 16:807584. https://doi.org/10.3389/fninf.2022.807584

1 Genomics and Bioinformatics Group, Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CiMUS), Universidade de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, España
2 Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS), Santiago de Compostela, España
3 Grupo de Medicina Xenómica, Universidade de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, España
4 Centro Singular de Investigación en Tecnoloxías Intelixentes (CiTIUS), Universidade de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, España
5 Proaction Lab, CINEICC, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Coimbra, Coimbra, Portugal
6 Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Spaulding Neuromodulation Center, Spaulding Rehabilitation Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, Estados Unidos
7 OCD Clinical and Research Unit, Psychiatry Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España
8 Institut d' Investigació Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
9 Department of Clinical Sciences, University of Barcelona, Barcelona, España
10 CIBERSAM (Centro de Investigación en Red de Salud Mental), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
11 Translational Neuropsychology Lab, Department of Education and Psychology and William James Center for Research (WJCR), University of Aveiro, Campus Universitário de Santiago, Aveiro, Portugal
12 Genetics Group GC05, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España
13 Grupo de Medicina Xenómica, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Universidade de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, España
14 Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Santiago de Compostela, España

---

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La confirmación de que el brote de COVID-19 detectado en China en diciembre de 2019 se convertía en pandemia, se llevó a cabo el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde ese momento, varios países comenzaron a establecer estrategias específicas en su lucha contra la pandemia. El gobierno español declaró el

estado de alarma el 14 de marzo de 2020, lo que se tradujo en múltiples medidas para proteger a la población de contraer y propagar el virus. Las medidas de encierro y aislamiento, lavado de manos y distanciamiento social de otras personas han tenido diferentes repercusiones en determinadas poblaciones vulnerables.

Además de los síntomas clínicos asociados a la infección por COVID-19, varios estudios han reportado el impacto que la pandemia de COVID-19 ha provocado en la salud mental (Moreno et al., 2020, Usher et al., 2020; Vieta et al., 2020) y han destacado la importancia de cuidar la atención de la salud mental. Se han reportado incrementos y apariciones de síntomas de ansiedad, angustia y depresión en la población general (Iglesias-Sánchez et al., 2020; Pérez-Fuentes et al., 2020) así como, además, agravamientos generales de sintomatología clínica en personas afectadas por alguna enfermedad (Karos et al., 2020; Sher, 2020).

Varios estudios corroboran un aumento de los síntomas de depresión y ansiedad en población general (Gómez-Salgado et al., 2020; González-Sanguino et al., 2020; Ozamiz-Etxebarria et al., 2020; Rossi et al., 2020). El aumento de alteraciones emocionales ha sido relacionado con la privación de estímulos sensoriales como resultado del aislamiento y el encierro. Sin embargo, la resiliencia y el apoyo social han sido sugeridos como factores de protección contra el impacto psicológico negativo causado por la pandemia (Chen y Bonanno, 2020), por lo que las instituciones deben promover e implementar en la comunidad las estrategias necesarias para apoyar la resiliencia y la protección de los individuos más sensibles (Serafini et al., 2020).

Además, algunos estudios han reportado que estas afectaciones han aparecido con una mayor frecuencia en mujeres (Broche-Pérez et al., 2020; Gómez-Salgado et al., 2020; González-Sanguino et al., 2020; Rossi et al., 2020). Por otro lado, el manejo de la incertidumbre mediante el acceso a información veraz y contrastada procedente de medios de comunicación fiables protegía a las mujeres de los incrementos en los síntomas ansiosos (González-Sanguino et al., 2020).

La pandemia de COVID-19 también ha tenido importantes implicaciones en poblaciones clínicas, como las personas con diagnóstico de TOC (Banerjee, 2020; Benatti et al., 2020; French y Lyne, 2020; Jelinek et al., 2020; Matsunaga et al., 2020; Alonso et al., 2021). Las personas con diagnóstico de TOC luchan por vivir con pensamientos (obsesiones) y/o conductas (compulsiones) incontrolables y recurrentes, y que en algunos casos se refieren al miedo a los gérmenes o a la contaminación y a compulsiones de limpieza y/o al lavado corporal excesivos. De hecho, muchas de las recomendaciones que la OMS propuso a la población general durante el confinamiento y la actual pandemia, se asemejan al comportamiento de las personas diagnosticadas con TOC, como el lavado de manos regular y casi obligatorio que se presenta en el subtipo de TOC de contaminación (Belloch et al., 2008).

Diferentes estudios demostraron que las personas con diagnóstico de TOC sufrieron un agravamiento en su sintomatología relacionado con la aparición de la pandemia de COVID-19 (French y Lyne, 2020; Jelinek et al., 2020; Alonso et al., 2021). Un estudio reciente de Alonso et al. (2021) mostró que las alteraciones sintomatológicas en este grupo de pacientes fueron acompañadas de un aumento de la gravedad de los síntomas del TOC y la aparición de nuevas comorbilidades asociadas a la pandemia del COVID-19. Este impacto pudo haber sido moderado por diversas variables socioemocionales, como las estrategias de resiliencia que implican la comunicación online con familiares,

el autocuidado físico y un estado financiero adecuado (Chen y Bonanno, 2020; Kimhi et al., 2020; Alonso et al., 2021) incluso en otras poblaciones fuera del TOC. Sin embargo, es importante señalar que este aumento de las alteraciones emocionales también podría llevar a situaciones críticas como pensamientos y conductas autolíticas y suicidas, un riesgo importante en pacientes con diagnóstico de TOC (Brakoulias et al., 2017; Agne et al., 2020) y que también ha sido reportado en relación a la situación de confinamiento que se extendió durante varios meses del año 2020 (Alonso et al., 2021).

Desde hace varios años, el mundo está alertado por la posibilidad de que se produzcan pandemias globales. Desde 2014, cuando surgió la epidemia de ébola en África Occidental, se habla de la posibilidad de una pandemia de SARS que implicaría pérdidas económicas devastadoras en todo el mundo (Castillo-Chavez et al., 2015). Los científicos siguen manteniendo este discurso, advirtiendo que se producirán otras pandemias como la causada por el COVID-19 (Dodds, 2019; Howard et al., 2020; Mason y Friese, 2020).

Dada la posible cercanía de otras pandemias, sería importante contar con herramientas para predecir cómo podría cambiar la gravedad de los síntomas de pacientes psiquiátricos cuando dicho suceso ocurra de nuevo. El riesgo de empeoramiento de la sintomatología obsesivo-compulsiva como de las comorbilidades asociadas al TOC puede predecirse mediante el uso de modelos de aprendizaje automático. Estos modelos han demostrado ser valiosos en el campo de la psiquiatría (Bzdok y Meyer-Lindenberg, 2018; Dwyer et al., 2018; Janssen et al., 2018; Xu et al., 2019) para predecir la aparición de síntomas y cambios en el pronóstico de algunos trastornos como la depresión, la ansiedad y la psicosis, con el objetivo de proporcionar tratamientos psicológicos y/o farmacológicos adecuados. El aprendizaje automático también ha demostrado ser útil para predecir los cambios en la sintomatología de las personas con diagnóstico de TOC a lo largo del tiempo (Hoexter et al., 2013; Agne et al., 2020) y para predecir la gravedad de los síntomas del TOC en combinación con otros métodos (Hoexter et al., 2013). Los algoritmos utilizados en el aprendizaje automático pueden identificar y clasificar las variables más importantes para predecir un resultado específico de interés, y son particularmente útiles para guiar el diseño de estudios clínicos.

5.1. OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio fue predecir los cambios en la sintomatología clínica en una cohorte de pacientes con diagnóstico de TOC durante las etapas iniciales de la pandemia COVID-19, basándose en variables contextuales, sociodemográficas y clínicas, mediante el uso de modelos avanzados de aprendizaje automático. Ser capaz de predecir el empeoramiento de los síntomas en condiciones similares a la pandemia COVID-19 guiará el desarrollo de tratamientos más eficaces para estos pacientes en futuras pandemias.

5.2. MATERIAL Y MÉTODO

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.1. Participantes

En este estudio se han analizado datos de 127 personas adultas diagnosticadas de TOC (59 mujeres), con edades comprendidas entre los 18 y los 64 años, cuyas características sociodemográficas se recogen en la Tabla 17.

Tabla 17. Características clínicas y sociodemográficas del grupo de pacientes empleado en este estudio.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS	
Sexo (mujeres/hombres)	68/59
Edad (media±DT)	42.0±11.3
Años de escolarización (media±DT)	12.7±2.8
Edad de inicio de los síntomas de TOC (media±DT)	17.5±6.2
Estatus laboral durante el confinamiento	44 trabajando por cuenta ajena 10 trabajando por cuenta propia 4 estudiantes 16 desempleados 53 pensionistas
Habitabilidad durante el confinamiento	17 solos 40 con la familia de nacimiento 67 con la propia familia 3 con amigos
Convivencia con personas con alguna enfermedad mental	14 sí / 113 no
Y-BOCS previo al confinamiento	17.90±6.2
HDRS previo al confinamiento (media±DT)	10.83±5.3
Tratamiento farmacológico previo a la pandemia	53 ISRS en monoterapia 18 IRS en monoterapia 56 tratamiento combinado de IRS/ISRS con antipsicótico
Terapia cognitivo conductual previa a la pandemia	105
Comorbilidades previas a la pandemia	13 depresión 9 distimia 3 Trastorno bipolar 2 Trastorno de angustia 4 Trastorno de ansiedad generalizada 1 Fobia simple 1 Fobia social 1 Trastorno por estrés postraumático 4 Trastorno de conducta alimentaria 3 Trastorno por deficit de atención e hiperactividad 2 Tics

Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*

Todas las personas que formaron parte del grupo clínico habían recibido previamente el diagnóstico de TOC por parte de personal clínico cualificado, siguiendo los criterios establecidos por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su cuarta edición (DSM-IV), cuarta edición revisada (DSM-IV-TR) o quinta edición (DSM-5). Todas las personas que formaron parte de este estudio fueron evaluadas previamente (al menos un año antes de marzo de 2020) por personal clínico experimentado en la

Unidad de Investigación y Clínica del TOC del Departamento de Psiquiatría, Hospital de Bellvitge, Barcelona, España.

El grupo de participantes estaba siendo tratado con distintas pautas farmacológicas y, en algunos casos como se indica en la Tabla 17, con Terapia Cognitivo-Conductual. En el momento de la evaluación, ninguna de las personas participantes había sufrido ningún cambio en la pauta ni en la dosis farmacológica en, al menos, tres meses. Esto permitió asegurar que los cambios observados con la pandemia de COVID-19 y el confinamiento no se debiesen a un cambio farmacológico.

Los criterios de exclusión incluían la dependencia o los antecedentes de abuso de sustancias en los seis meses anteriores al estudio y el diagnóstico de cualquier trastorno psicótico o del espectro autista. El consentimiento verbal para la participación fue registrado formalmente por el personal clínico y de investigación. El consentimiento escrito se obtuvo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Bellvitge.

5.2.2. Cuestionarios

Como consecuencia de las restricciones impuestas a las entrevistas clínicas presenciales, el equipo de investigación conocido por cada paciente administró cuestionarios y una entrevista semiestructurada vía telefónica. El cuestionario abarca seis bloques temáticos centrados en los datos sociales y demográficos de cada participante, el contexto social durante la pandemia, su relación con el COVID-19, el estado psiquiátrico previo a la pandemia, las estrategias utilizadas para regular el estrés durante la cuarentena y las consecuencias clínicas sobre la sintomatología del TOC de la pandemia del COVID-19. La entrevista completa puede ser consultada en el Anexo IV de la presente tesis doctoral.

Las variables que forman parte de los bloques mostrados a continuación, se utilizaron como variables de entrada para construir un modelo predictivo para cada variable de salida (consistente en los síntomas causados por el COVID-19). En lo sucesivo, estas variables se denominarán conjunto completo de variables de entrada:

a. Datos sociodemográficos: edad, sexo, ocupación laboral de alto riesgo debido al COVID-19 e ingresos económicos durante la pandemia.
b. Contexto social durante la pandemia: número de convivientes, familiares con enfermedad mental, personas dependientes, cambios en la convivencia y el entorno familiar, percepción de apoyo familiar y patrones de salidas del hogar.
c. Contacto con COVID-19: diagnóstico de COVID-19 en un amigo, familiar o la persona participante y tiempo diario dedicado informarse sobre el COVID-19 durante la pandemia.
d. Condiciones psiquiátricas previas: edad de inicio del TOC y duración en años, subtipo de TOC, terapia actual y tipo de respuesta a la misma, puntuaciones del Y-BOCS y del HDRS y horas diarias dedicadas a los rituales.
e. Regulación emocional y estrategias de afrontamiento del estrés: temores relacionados con la pandemia del COVID-19 o causados por ella y participación en actividades de distracción.

5.2.3. Técnicas de *machine learning* o aprendizaje automático

El aprendizaje automático se ha aplicado con éxito en una gran variedad de campos en la modelización de muchos problemas reales (Rodriguez-Damian et al., 2006; Ávila et al., 2019; Cordido et al., 2020; González-Castro et al., 2020) y del campo de la psiquiatría (Bzdok y Meyer-Lindenberg, 2018; Dwyer et al., 2018; Janssen et al., 2018; Xu et al., 2019; Agne et al., 2020). Un modelo de aprendizaje automático aprende a predecir una serie de datos determinados o datos de salida, en función de los datos de entrada. Esto se lleva a cabo en un proceso denominado entrenamiento, que utiliza una colección de ejemplos que incluyen variables de entrada (en el presente estudio, la información de cada participante) y variables de salida (en el presente estudio, la sintomatología de cada participante o el desarrollo de comorbilidades). Una vez entrenado el modelo, se puede generalizar su predicción a nuevos datos no utilizados durante el entrenamiento. Dependiendo del tipo de valores que toman los datos de salida, tendremos dos tipos de modelos. Cuando los datos de salida toman un número limitado de valores no ordenados, se consideran etiquetas de categorías y los modelos se denominan clasificadores, pero si la salida toma valores continuos, el modelo es un regresor.

En el presente estudio, la predicción de salidas consistentes en clasificaciones se realizó mediante el Linear Discriminant Analysis (LDA), y el Support Vector Machine (SVM). El LDA es un clasificador lineal simple con un rendimiento de referencia e implementado en el lenguaje de computación estadística R, y es el regresor más usado hasta el momento en el ámbito de la psicología y la psiquiatría. El clasificador SVM fue escogido con el kernel Radial Basis Function (RBF) por haber alcanzado un buen rendimiento en un estudio comparativo genérico anterior llevado a cabo por el grupo de trabajo de Fernández-Delgado y colaboradores (2014). En concreto, la SVM se implementó mediante la librería LibSVM (Chang, 2011) y se accedió a ella a través de su interfaz de Octave, sintonizando el parámetro de regularización y la extensión del kernel RBF.

Asimismo, la regresión se realizó mediante el Linear Regression Model (LM) y el Support Vector Regressor (SVR). El regresor LM también está implementado en R, y se ha incluido como método lineal con rendimiento de referencia. El regresor SVR fue seleccionado porque alcanzó un buen rendimiento en un reciente estudio de comparación (Fernández-Delgado, 2019). También se utilizó el kernel RBF, sintonizando el parámetro de regularización y el ancho del kernel RBF como en la clasificación.

Con el objetivo de anticiparse a la situación de las personas diagnosticadas con TOC en un contexto pandémico, se predijeron varias variables de salida útiles para el personal clínico en el ámbito de la salud mental:

- Las puntuaciones en el *Y-BOCS durante la pandemia*, que anticipan los cambios en la sintomatología. Esta variable toma valores continuos que van de 0 a 40 y da un problema de regresión.
- Puntuaciones de síntomas de *ansiedad autopercibida*, tomando valores continuos entre 0 y 10 y dando un problema de regresión.
- 4. Síntomas de *depresión autopercibida*, tomando también valores continuos entre 0 y 10 y dando un problema de regresión.
- Los *pensamientos suicidas,* una variable categórica que toma tres valores posibles "sin pensamientos suicidas", "pensamientos sobre la muerte" o "pensamientos sobre el suicidio", lo que da un problema de clasificación.

USAL UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

- *Necesidad de atención psiquiátrica urgente*, con los valores "sí" o "no", lo que plantea un problema de clasificación.
- Aparición de *obsesiones y/o compulsiones relacionadas con el COVID-19,* con valores "sí" o "no", que da un problema de clasificación.

La predicción de cada una de estas salidas requiere la construcción de un modelo (clasificador o regresor) de aprendizaje automático específico, dependiendo de cada salida.

5.2.3.1. Metodología del modelado del aprendizaje automático

La bondad de los modelos de aprendizaje automático en los problemas de clasificación se mide con el valor kappa de Cohen (K), que evalúa la concordancia entre las categorías reales y las predichas (McHugh, 2012). El valor porcentual de kappa para los problemas de clasificación se define de la siguiente forma,

$$K=100\frac{p_o-p_e}{s-p_e} \qquad p_o=\sum_{i=1}^{C} C_{ii} \qquad p_e=\frac{1}{N^2}\sum_{i=1}^{C}\left(\sum_{j=1}^{C} C_{ij}\right)\left(\sum_{j=1}^{C} C_{ji}\right) \qquad s=\sum_{i=1}^{C}\sum_{j=1}^{C} C_{ij}$$

donde C es el número de categorías y C_{ij} es la cantidad de pacientes de la categoría *i* que son predichos como categoría *j*. Cuanto mayor es el valor de kappa, mejor es la clasificación, alcanzando un máximo de K=100%. La definición clásica para los intervalos de kappa y su significación consideran que un valor de kappa entre 1 y 20 significa que la concordancia entre la categoría real y la predicha es ligera; de 21 a 40 la concordancia es buena; de 41 a 60 se considera moderada; de 61 a 80 es la concordancia es sustancial y a partir de 80 se considera que la concordancia de la clasificación es casi perfecta (McHugh, 2012).

Cuando el número de categorías que puede tomar la variable de salida es, por ejemplo, C=2 (presencia de problema y ausencia de problema), existen determinados aciertos y errores que pueden cometerse en la predicción de su clasificación. En este ejemplo, y tal y como muestra la matriz de confusión representada en la Tabla 18, se considera como verdaderos positivos (VP) al número de personas con presencia de un problema que son correctamente identificadas como que presentan un problema; falsos positivos (FP) al número de personas sin problema que son identificadas como si presentasen un problema; falsos negativos (FN) al número de personas con presencia de problema que se identifican como si no lo presentasen; y verdaderos negativos (VN) a las personas que no tienen problemas y que son correctamente identificadas como tales.

Tabla 18. Matriz de confusión de las posibles errores y aciertos a realizar en clasificaciones

		Categoría predicha	
		Presencia de problema	Ausencia de problema
Categoría real	Presencia de problema	TP	FN
	Ausencia de problema	FP	TN

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cada columna de la matriz representa a las personas que se encuentran en la categoría predicha, mientras cada fila representa a las personas que se encontrarían en la categoría real. La Sensibilidad (Se) se refiere a la habilidad del clasificador para detector correctamente a pacientes que presentan un problema, mientras la Especificidad (Es) se refiere a la habilida d del clasificador para rechazar correctamente a aquellos que tienen ausencia de problema, de acuerdo con las siguientes definiciones:

$$Se = \frac{TP\,100}{TP+FN} \qquad Sp = \frac{TN\,100}{TN+FP}$$

En los problemas de regresión, las medidas más populares de bondad del modelo son el coeficiente de correlación de Fisher (R) y el *Root Mean Squared Error* (*RMSE*), definidos como:

$$R = \frac{\sum_{i=1}^{N}(y_i-\bar{y})(o_i-\bar{o})}{\sqrt{\left(\sum_{i=1}^{N}(y_i-\bar{y})^2\right)\left(\sum_{i=1}^{N}(o_i-\bar{o})^2\right)}} \qquad RMSE = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(y_i-o_i)^2}$$

donde N es el número de pacientes, y_i y o_i son, respectivamente, el valor predicho por el modelo y el valor real para cada paciente, mientras $\bar{y}$ y $\bar{o}$ son los valores medios de y_i y o_i, respectivamente. Se considera que el mejor valor es el que minimiza el RMSE o el que maximiza el R.

Mientras que el RMSE no tiene un significado de interpretación en el presente trabajo, sí lo tiene el R. En lo que respecta a los valores que cada una de estas medidas puede tomar, el R se encuentra en un intervalo ente -1 y 1; mientras el RMSR tiene únicamente un valor mínimo que es 0, pero no tiene máximo. La definición clásica (Colton, 1974) para los intervalos de correlación y su significación considera que un valor de R entre 0 y 0.15 significa que los valores reales y predichos para cada paciente no correlacionan en absoluto; un valor de R entre 0.15 y 0.5 indica que la correlación cambia de mala a moderada; un intervalo de R entre 0.5 y 0.75 indica una correlación de moderada a buena y un R mayor de 0.75 indica que la correlación varía desde muy buena a excelente.

Otra medida de la bondad en la predicción es MAE (las siglas en inglés de Error Medio Absoluto), definido como la diferencia absoluta media entre el valor real y el valor predicho de la salida:

$$MAE = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left|y_i - o_i\right|$$

Al igual que en el caso del RMSE, el mejor valor será el que minimice esta medida. El MAE es una medida que tiene interpretación, y que además ofrece una información más útil que el R. Se trata de una medida real, en valor absoluto, útil para detectar cambios en un continuo de puntuaciones, ofreciendo una idea de la desviación media que el valor predicho sufre respecto al valor real. El MAE es la medida que más información puede ofrecer en el campo de la psicología y la psiquiatría.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.2.4. Estimación de la precisión de los modelos

En este estudio, se ha empleado una validación cruzada de cuatro conjuntos (i=1,…,4) para estimar la bondad del modelo. Se crearon cuatro conjuntos con los 127

pacientes que participaron en el estudio de investigación. En el caso de modelos de predicción con base en clasificadores, cada participante se asignó aleatoriamente asegurando la máxima representatividad en cada uno de los conjuntos, que contó aproximadamente con el mismo número de pacientes. De este modo, se asegura que cada conjunto cuenta con el mismo porcentaje de representación de cada categoría que el grupo total de 127 pacientes.

En el caso de que el modelo sea un regresor, dado que los valores que puede tomar la variable de salida son valores continuos, se ordenan los valores de todos cada paciente de mayor a menor y se van asignando uno a uno a los cuatro conjuntos (la persona con diagnóstico de TOC con la puntuación más alta al primer conjunto, la segunda al segundo conjunto, …, la quinta al primer conjunto, …), asegurando que todos los conjuntos cuentan con pacientes del mismo rango.

Se llevaron a cabo tantas pruebas de modelado como conjuntos de pacientes se crearon, es decir, cuatro. En cada una de las pruebas, un conjunto de pacientes emplea como conjunto de test, como puede observarse en la Tabla 19. Así mismo, los tres conjuntos restantes se emplean para configurar (p.e., para entrenar y sintonizar) el modelo. Dado que muchos de los modelos tienen uno o varios hiperparámetros con valores que deben ser sintonizados para alcanzar la mejor bondad posible, dos de esos tres conjuntos se usan para entrenar al modelo empleando una combinación dada de valores de los hiperparámetros, mientras el conjunto restante se usa como *conjunto de validación*, que es el conjunto que se usa para seleccionar la mejor combinación de los valores de los hiperparámetros, tal y como se indica en la Tabla 19.

El proceso se repite para diferentes combinaciones de valores de los hiperparámetros, y se selecciona la combinación con la mejor bondad en el conjunto de validación. Finalmente, el modelo entrenado con los conjuntos de entrenamiento y validación usando la mejor combinación de valores de los hiperparámetros se valida con el conjnunto destinado a test Este proceso se repite para las cuatro pruebas, y la bondad del test se promedia a sobre las cuatro pruebas.

Tabla 19. Proceso de modelado de un algoritmo con clasificadores y regresores no lineales.

	Prueba 1	**Prueba 2**	**Prueba 3**	**Prueba 4**
Entrenamiento	Conjuntos 2 y 3	Conjuntos 3 y 4	Conjuntos 1 y 4	Conjuntos 1 y 2
Validación	Conjunto 4	Conjunto 1	Conjunto 2	Conjunto 3
Test	Conjunto 1	Conjunto 2	Conjunto 3	Conjunto 4

Como se aprecia en la Tabla 19, todas las personas forman parte de las fases de entrenamiento, validación y test en alguna etapa del modelado. En el caso de los clasificadores y regresores lineales, éstos no requieren de sintonización de parámetros. Por ello, las pruebas sólo requieren de los pasos de entrenamiento y test, y se prescinde del proceso de validación. Tal y como se muestra en la Tabla 20, el conjunto que en el caso de clasificadores o regresores no lineales se habría destinado a validación, ahora se incluye dentro de la fase de entrenamiento.

Tabla 20. Proceso de modelado de un algoritmo con clasificadores y regresores lineales.

	Prueba 1	**Prueba 2**	**Prueba 3**	**Prueba 4**
Entrenamiento	Conjuntos 2, 3 y 4	Conjuntos 1, 3 y 4	Conjuntos 1, 2 y 4	Conjuntos 1, 2 y 3
Test	Conjunto 1	Conjunto 2	Conjunto 3	Conjunto 4

5.3. RESULTADOS

5.3.1. Características sociodemográficas y clínicas

El grupo muestral que se empleó en este estudio se compone de 127 participantes (68 mujeres). La edad del grupo oscila entre los 18 y los 64 años, con una media de edad de 42 años (DT=11,3 años). La edad media de inicio del trastorno fue de 17,5 años (DT=6,2 años). La gravedad media del TOC evaluada con el cuestionario Y-BOCS antes de la pandemia era de 17,9 puntos, situándose en un rango de TOC moderado según la clasificación clínica del Y-BOCS recogida en el Anexo II. La puntuación media de los síntomas depresivos era de 10,83 puntos según el inventario HDRS. De los 127 participantes, 17 vivían solos, 40 vivían con su familia biológica, 67 vivían con su propia familia y 3 vivían con amigos. Además, 54 participantes tenían un trabajo activo, 16 estaban desempleados, 53 eran pensionistas y 4 eran estudiantes. Por último, 14 pacientes del grupo total conviven con otras personas con algún trastorno psiquiátrico diagnosticado.

5.3.2. Predicción de los síntomas en base a análisis de regresión.

Como ya se ha mencionado, las salidas predichas empleando regresores son *Y-BOCS durante la pandemia*, *depresión autopercibida* y *ansiedad autopercibida*. En la Tabla 21 pueden comprobarse los valores de bondad de la predicción obtenidos para cada una de las salidas según el tipo de regresor empleado. Se obtuvieron los valores de correlación (R) y el error absoluto medio (MAE) mediante análisis que se realizaron empleando o excluyendo la variable *género* como variable de entrada (columnas con y sin la letra *G* en las tablas siguientes, respectivamente).

Tabla 21: Correlación R y MAE utilizando los regresores SVR y LR con y sin género (columnas I y I+G, respectivamente)

		R		MAE	
Salida	Regresor	**E**	**E + G**	**E**	**E + G**
Y-BOCS durante la pandemia	SVR	**0.94**	**0.94**	2.14	**2.13**
	LR	0.58	0.54	5.29	5.88
Depresión autopercibida	SVR	0.65	**0.68**	1.58	**1.51**
	LR	0.46	0.37	2.11	2.15
Ansiedad autopercibida	SVR	0.53	**0.58**	**1.76**	1.85
	LR	0.36	0.42	2.17	2.03

E: conjunto de variables de entrada, G: género

La predicción de la salida *Y-BOCS durante la pandemia* fue más fiable cuando se predijo empleando el regresor SVR, sin que la variable *género* aporte o limite la fiabilidad

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de la predicción (R=0,94 en ambos casos, MAE=2,13 incluyendo el género y MAE=2,14 excluyendo esta información). Esto significa que el modelo se equivoca en la clasificación en ±2,14 puntos. Siguiendo el criterio de Colton (Colton, 1974), la predicción de la salida *Y-BOCS durante la pandemia* se encuadra entre buena y excelente. Para representar el significado de estos datos desde una perspectiva clínica, la fiabilidad de la predicción reportada por el modelo se muestra en las Figuras 17 y 18.

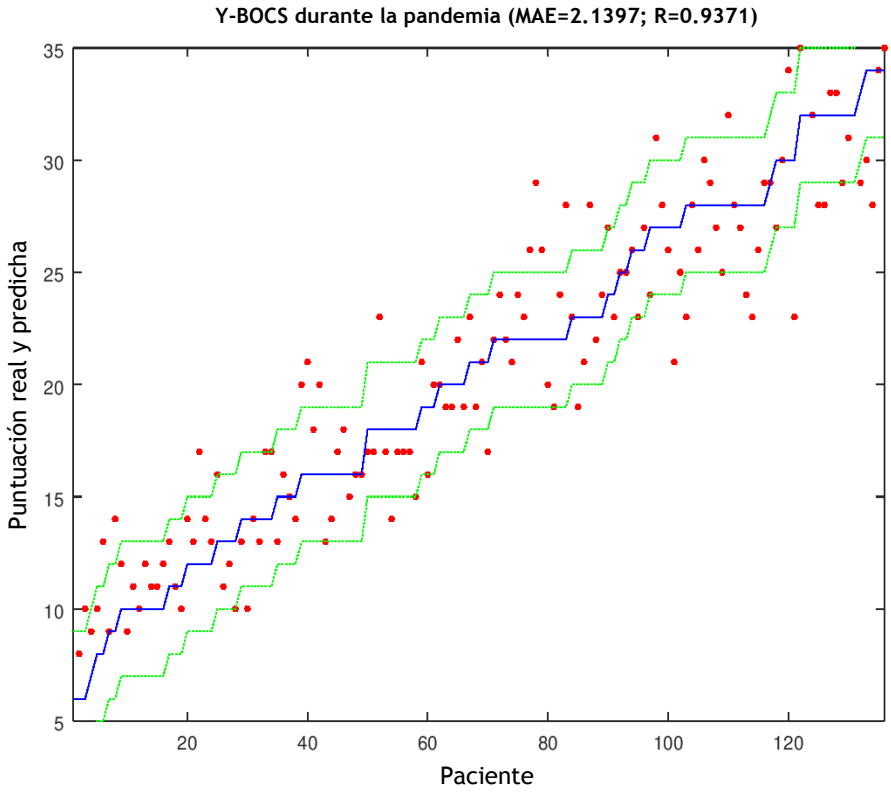


Figura 17. Representación gráfica de *Y-BOCS durante la pandemia* sin incluir el género y utilizando el regresor SVR.

La salida *Y-BOCS durante la pandemia* se representa en la Figura 17. La línea azul representa los valores reales de la salida *Y-BOCS durante la pandemia*; las líneas verdes definen un umbral de tolerancia de ±3 en la predicción y los puntos rojos representan los valores de la salida *Y-BOCS durante la pandemia* predichos por el modelo. El umbral de tolerancia está relacionado con el MAE. En un umbral de tolerancia de ±3, la diferencia entre el valor real y el predicho es de 3 puntos. Los puntos rojos que se encuentran dentro de las líneas verdes representan a aquellas personas para las que la predicción de *Y-BOCS durante la pandemia* fue errónea en menos de 3 puntos reales (lo que indica que el 76,47% del total de pacientes fue clasificado correctamente dentro de este umbral de tolerancia). Las clasificaciones correctas para las diferentes tolerancias (t) fueron la que siguen. Un 15,44% de las personas diagnosticadas de TOC se clasificaron en el umbral t=0. En este umbral, los valores reales y los valores predichos son los mismos. El 44,85% del total de pacientes fue clasificado dentro del umbral t=1, mientras que el 65,44% de las personas diagnosticadas de TOC se clasificó correctamente con t=2. Por último, el 76,47% se clasificó correctamente dentro de t=3.

El porcentaje de pacientes clasificados correctamente dentro de las diferentes tolerancias en *Y-BOCS durante la pandemia* se representa en la Figura 18. Casi el 100%

del grupo de pacientes fue clasificado correctamente dentro de un umbral de tolerancia de ±6.

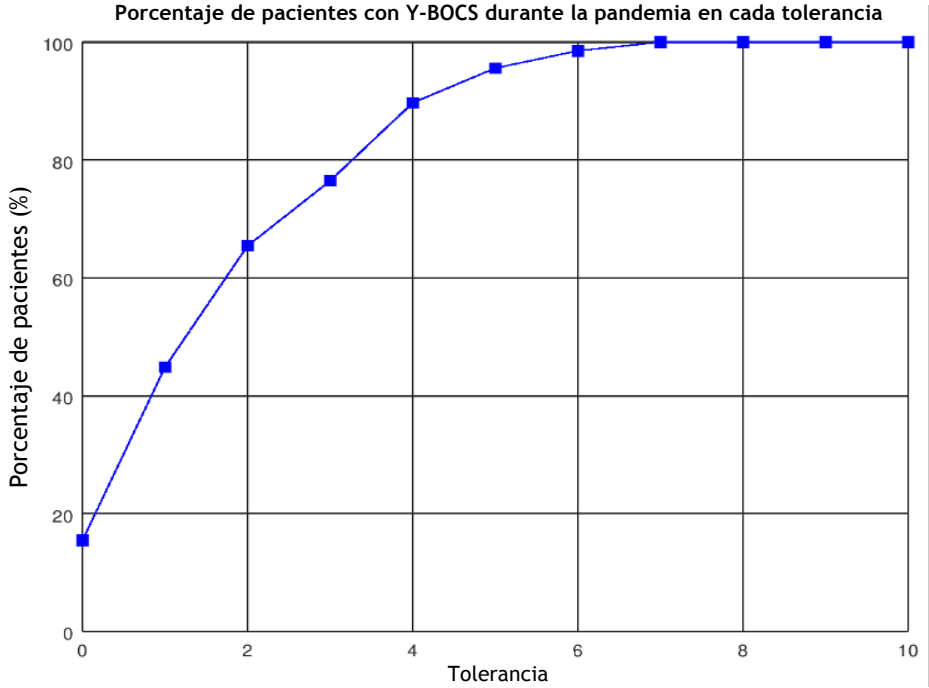


Figura 18. Porcentaje de pacientes correctamente clasificados dentro de diferentes tolerancias para *Y-BOCS durante la pandemia* utilizando el regresor SVR.

En lo que respecta a la salida *depresión autopercibida*, la predicción es mejor empleando el regresor SVR e incluyendo la información de la variable *género* (MAE=1,51 y R=0,68). La predicción de *ansiedad autopercibida* también fue mejor al utilizar el regresor SVR, pero sólo considerando las entradas, tomando como criterio el MAE (MAE=1,76 y R=0,53), y excluyendo la variable *género* en la predicción. Sin embargo, cuando el valor de la bondad del modelo tomado como criterio fue R, la predicción mejoró al incluir la información de género (MAE=1,85 y R=0,58). De acuerdo con los criterios de Colton (Colton, 1974), la predicción varió de moderada a buena tanto para la salida *depresión autopercibida* como para la salida *ansiedad autopercibida*. Todos los resultados de la predicción de cada variable se presentan en la Tabla 21. Las representaciones gráficas para la predicción de estos dos resultados se muestran en las Figuras 19 y 20 (Figura 19 para *depresión autopercibida* y Figura 20 para *ansiedad autopercibida*) representando la clasificación en cuatro umbrales diferentes: t=0, t=1, t=2 y t=3.

En la predicción de la variable *depresión autopercibida,* el 26,52% del total de pacientes fue clasificado correctamente dentro del umbral t=0. El 57,58% del total de pacientes fue clasificado correctamente en el umbral de t=1. Dentro del umbral t=2 se clasificó correctamente al 80,30% del total de pacientes, y ya para t=3, el 90,91% fueron clasificados correctamente.

Respecto a la variable *ansiedad autopercibida*, el porcentaje de pacientes correctamente clasificado dentro del umbral t=0 fue de 21,97%. Dentro del umbral t=1, se clasificó correctamente al 43,94% de personas diagnosticadas de TOC. Para t=2 el porcentaje ya asciende al 70,45%; y ya para t=3, el 87,12% de todas las personas diagnosticadas fue clasificado correctamente.

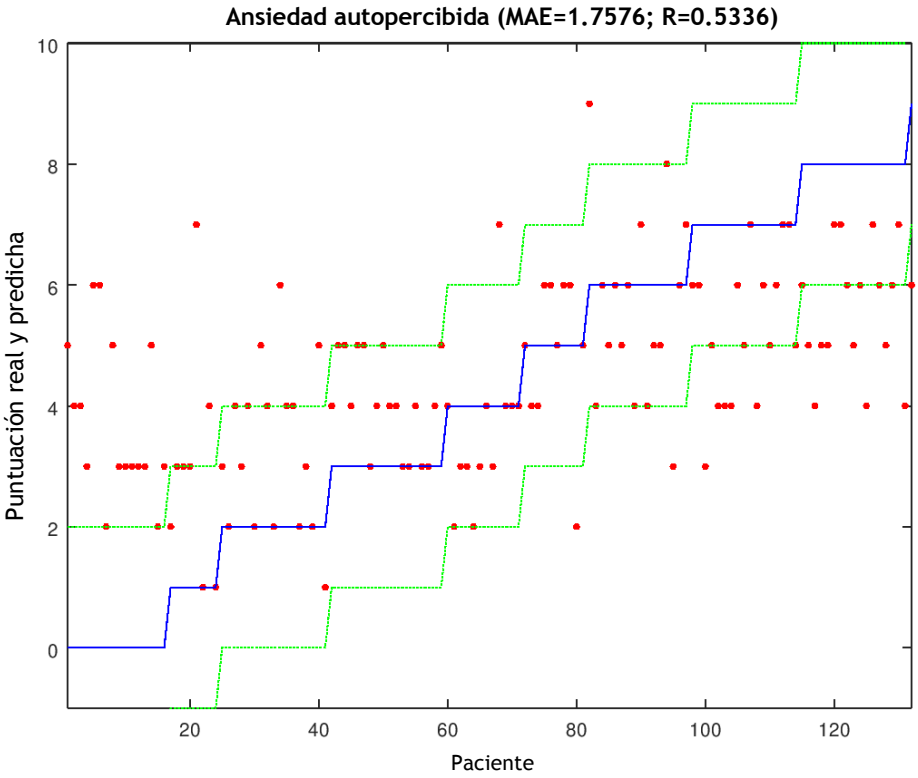
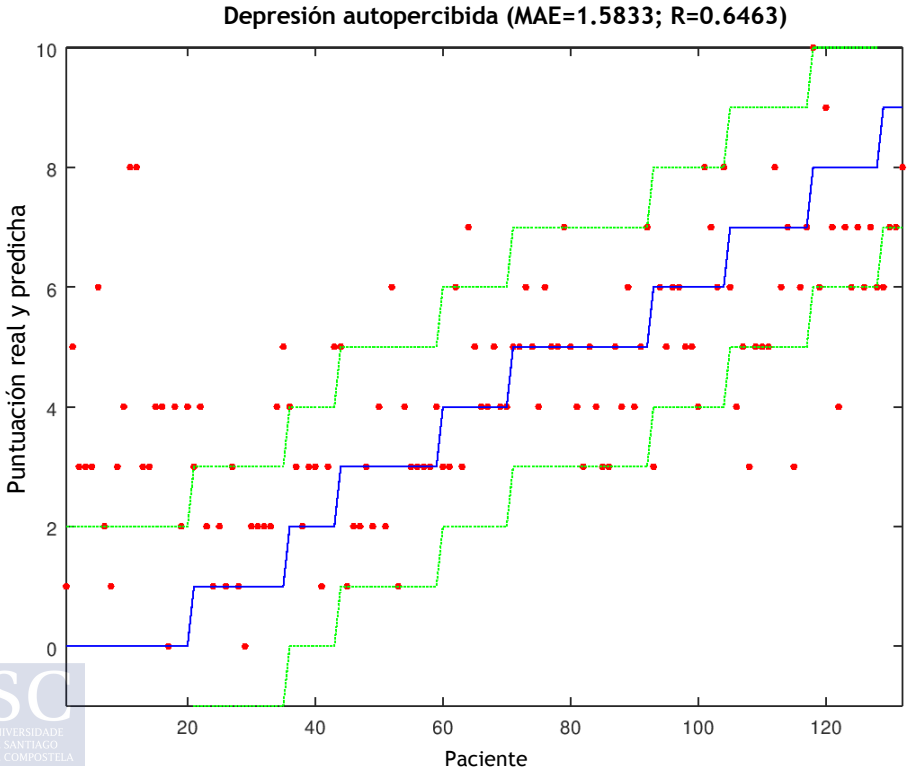


Figura 19. Representación gráfica de *ansiedad autopercibida* mediante el regresor SVR.



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 20. Representación gráfica de *depresión autopercibida* mediante el regresor SVR.

5.3.3. Predicción de síntomas basados en análisis de clasificación.

Con respecto a los análisis de clasificación, las salidas predichas fueron *necesidad de atención psiquiátrica urgente* (con 2 categorías: si/no), *obsesiones y/o compulsiones relacionadas con el COVID-19* (con 2 categorías: sí/no) y *pensamientos suicidas* (con 3 categorías: ausencia de pensamientos suicidas/pensamientos relacionados con la muerte/ideas de suicidio). Los valores de kappa obtenidos en los análisis empleando los clasificadores SVM y LDA para la predicción de las tres salidas se indican en la Tabla 22.

Tabla 22: Valores Kappa (porcentajes) obtenidos con los clasificadores SVM y LDA con y sin el género como entrada (columnas I e I+G, respectivamente). Los mejores resultados se muestran en negrita.

Salida	Clasificador	E	E + G
Obsesiones y/o compulsiones relacionadas con el COVID-19	SVM	98.4	**100**
	LDA	93.4	81.9
Pensamientos suicidas	SVM	34.2	38.7
	LDA	**38.9**	30.8
Necesidad de atención psiquiátrica urgente	SVM	23.4	**32.3**
	LDA	17.9	17.1

E: conjunto de variables de entrada, G: género

La predicción de la variable *obsesiones y/o compulsiones relacionadas con COVID-19* fue perfecta (kappa=100%) usando el clasificador SVM cuando se empleó el conjunto completo de variables de entrada y la variable *género*. Con respecto a la salida *necesidad de atención psiquiátrica urgente,* la mejor clasificación se logró empleando el clasificador SVM e incluyendo la variable *género* en la predicción (kappa=32,3%). Finalmente, la mejor clasificación de la salida *pensamientos suicidas* se consiguió empleando el clasificador LDA (kappa=38,9%) sin necesidad de la variable *género*. En lo que respecta a las salidas *necesidad de atención psiquiátrica urgente* y *pensamientos suicidas*, los resultados alcanzaron un nivel de predicción buena, con valores kappa de entre el 21% y el 40% de acuerdo con la clasificación de McHugh (McHugh, 2012).

Con el objetivo de explicar el significado de un valor kappa específico, se presenta, en la Tabla 23, la matriz de confusión para la salida *pensamientos suicidas,* predicha con el conjunto completo de variables de entrada y el clasificador LDA (kappa=38,9%). Los valores que se representan en las columnas no sombreadas son las medias del total de pacientes. La suma de los elementos en la diagonal en la zona no sombreada representa a pacientes correctamente clasificados por el modelo (64,7% del total de pacientes) y los elementos fuera de la diagonal representan a pacientes que no han sido correctamente clasificados (35,3%).

Es importante destacar la sensibilidad y especificidad del modelo en la clasificación de pacientes. Las personas diagnosticadas de TOC pertenecientes a la Categoría 3 (es decir, personas con presencia de pensamientos, amenazas o intentos de

suicidio) fueron clasificados como Categoría 2 (aquellas personas que durante la pandemia tuvieron pensamientos sobre la muerte) o Categoría 3, pero nunca como Categoría 1 (participantes sin pensamientos suicidas o sobre la muerte). Sólo el 11,8% del total de pacientes fue clasificado erróneamente por el ordenador como Categoría 2 o Categoría 3 después de no informar de ningún pensamiento sobre la muerte o sobre el suicidio. Así, el clasificador arrojó una sensibilidad del 78,9% y una especificidad del 88,1% para predecir la ausencia de pensamientos suicidas o sobre la muerte.

Tabla 23: Matriz de confusión para *pensamientos suicidas* utilizando el clasificador LDA y excluyendo el género de las entradas (kappa=38,9%)

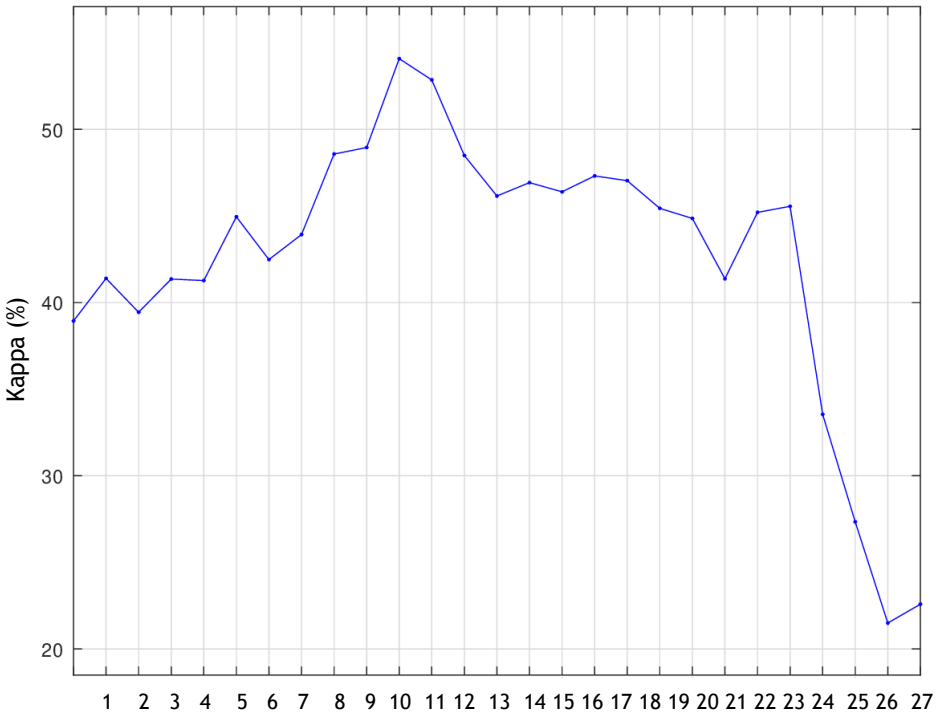
		Categoría predicha			Se	Es
		Categoría **1**	Categoría **2**	Categoría **3**		
Categoría real	Categoría 1	44.1	7.4	4.4	78.9	88.1
	Categoría 2	10.3	16.2	8.8	45.9	57.8
	Categoría 3	0.0	4.4	4.4	50.0	25.0

5.3.4. Re-análisis utilizando las variables más relevantes en cada salida

El objetivo del análisis fue realizar predicciones basado en un amplio número de variables consistentes en todas las preguntas del cuestionario aplicado a las personas diagnosticadas de TOC en el inicio de la pandemia de COVID-19. Además, se analizó qué variables tenían el mayor peso en la predicción de cada una de las salidas, con el objetivo de crear modelos fiables con el menor número de variables posible. Para calcular la relevancia de las variables, se empleó la función *fss* del paquete *nan* del software Octave, que usa la Selección de subconjuntos de características (*Feature Subset Selection*) y el método de clasificación de características (*Feature Ranking Method*) (Peng et al., 2005) con base en la correlación de Pearson. Para cada salida se probó el mejor regresor o clasificador (los cuales se indican en la Tabla 21 y Tabla 22, respectivamente) eliminando las variables en orden creciente de relevancia. Esto es, eliminando primero las variables menos relevantes.

Lo esperable era que el rendimiento del modelo predictor disminuyese gradualmente a medida que se reducía el número de variables. Esta disminución debía ser lenta al principio, donde se descartan las variables menos relevantes, y rápida cuando se eliminan las variables más relevantes. Este patrón se observó en la mayoría de las salidas, como *depresión autopercibida* o *necesidad de atención psiquiátrica urgente*. Sin embargo, hubo algunas excepciones. En cuanto a la clasificación, el rendimiento para predecir *pensamientos suicidas* (Figura 21) aumentó del 38,9% al 54,1% al mantener las 16 variables más relevantes en la predicción (*tener personas de confianza para hablar*, *edad de inicio del TOC*, *subtipo de TOC con pensamientos agresivos/comprobación*, *convivir con personas con alguna enfermedad mental*, *Y-BOCS previo a la pandemia*, *diagnóstico COVID-19 de la propia persona, familiar o de alguna amistad*, *años transcurridos desde el inicio del TOC*, *subtipo de TOC de pensamiento mágico y rituales repetición/orden/simetría*, *patrón de salidas durante el confinamiento*, *percepción de*

apoyo por parte de la familia, *puntuación del cuestionario HDRS expresando depresión previa*, *subtipo de TOC de contaminación/lavado*, *subtipo de TOC sexual/religioso*, *horas diarias dedicadas a informarse sobre el COVID-19*, *realización de actividades de esparcimiento* y *miedo a contagiarse de COVID-19*). Además, utilizando solo la variable más relevante (*subtipo de TOC sexual/religioso*), el clasificador SVM predijo la salida *obsesiones y/o compulsiones relacionadas con COVID-19* con el mismo valor de kappa (100%) que utilizando el conjunto completo (28 variables). En lo que respecta a la salida *Y-BOCS durante la pandemia* la predicción empleando el regresor SVR con la variable más relevante, que es Horas rituales, alcanzó un valor de R=0.90, muy cercano al valor máximo R=0.94 alcanzado con el conjunto total de variables, excluyendo incluso la variable *Y-BOCS previo*.



1: ¿Tiene compañía?, 2: temor a la reclusión y pérdida de rutinas, 3: afectación de la convivencia, 4: temor dificultad para conseguir la atención psiquiátrica habitual, 5: subtipo de TOC de acumulación, 6: ¿Tiene personas a cargo?, 7: Temor de contagio de un familiar, 8: Número de horas diarias dedicadas a rituales, 9: Afectación por distancia forzada de familia, 10: miedo a la crisis económica causada por el COVID-19, 11: Subtipo de TOC de orden sin pensamiento mágico, 12: tener personas de confianza para hablar, 13: edad de inicio del TOC, 14: subtipo de TOC con pensamientos agresivos/comprobación, 15: convivir con personas con alguna enfermedad mental, 16: Y-BOCS previo a la pandemia, 17: diagnóstico COVID-19 de la propia persona, familiar o de alguna amistad, 18: años transcurridos desde el inicio del TOC, 19: subtipo de TOC de pensamiento mágico y rituales repetición/orden/simetría, 20: patrón de salidas durante el confinamiento, 21: percepción de apoyo por parte de la familia, 22: puntuación del cuestionario HDRS expresando depresión previa, 23: subtipo de TOC de contaminación/lavado, 24: subtipo de TOC sexual/religioso, 25: horas diarias dedicadas a informarse sobre el COVID-19, 26: realización de actividades de esparcimiento y 27: miedo a contagiarse de COVID-19

Figura 21: Bondad del clasificador LDA en la predicción de pensamientos suicidas reduciendo el conjunto total de variables según relevancia creciente.

5.4. DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 está ligada a importantes empeoramientos en la vida y la salud (tanto física como mental) de personas con diagnóstico de TOC (Alonso et al., 2021). Además, se ha comprobado que las personas que experimentaron empeoramientos sintomatológicos en su trastorno presentaban determinadas características que parecían hacerlos predisponentes a sufrir ese empeoramiento (Benatti et al., 2020).

El presente estudio tuvo como objetivo predecir los cambios clínicos en la sintomatología en una cohorte de pacientes con diagnóstico de TOC durante la pandemia de COVID-19, mediante el uso de modelos de aprendizaje automático. La predicción del empeoramiento de los síntomas del TOC o la aparición de nueva sintomatología es importante en situaciones como las pandemias, ya que podría ayudar al personal clínico a prescribir intervenciones adaptadas individualmente a pacientes en riesgo. Los resultados del análisis predictivo llevado a cabo en este estudio, basado en el conjunto completo de variables de entrada, mostraron que la entrevista y la evaluación clínicas realizadas por vía telefónica (debido a las limitaciones relacionadas con la pandemia) fueron valiosas para predecir sintomatología de pacientes con diagnóstico de TOC. En concreto, los datos obtenidos en la entrevista proporcionaron una muy buena fiabilidad en cuanto a la predicción de los cambios en la sintomatología general del TOC y en los síntomas relacionados con la COVID-19; así como la predicción de los síntomas comórbidos del TOC, como la depresión y la ansiedad. Además, el modelo diseñado utilizando las variables más importantes para predecir las *obsesiones y/o compulsiones relacionadas con la COVID-19* arrojó una fiabilidad de predicción de alrededor del 100%.

Particularmente, en cuanto a la fiabilidad de la predicción del *Y-BOCS durante la pandemia*, se logró una clasificación correcta de casi el 100% del grupo de pacientes en un umbral de ±6 puntos. A pesar de ser un rango que *a priori* puede parecer amplio, si se observan los rangos clínicos del Y-BOCS (Goodman et al., 1989) se verá que cada uno incluye un continuo de siete puntos. Así, el modelo puede fallar en la clasificación de la persona con diagnóstico de TOC en una agrupación clínica adyacente (por encima o por debajo), pero nunca en una agrupación más lejana. Las buenas predicciones son esenciales para evitar impactos graves en las personas con diagnóstico de TOC (Fineberg et al., 2020, Fontenelle y Miguel, 2020).

La predicción de los cambios en los síntomas durante las etapas iniciales de la pandemia es importante para aportar la atención apropiada y oportuna a pacientes que se detecten como de alto riesgo de agravamiento sintomatológico. Se han reportado evidencias de empeoramiento de los síntomas del TOC durante la pandemia, especialmente en síntomas relacionados con las medidas implementadas para prevenir las infecciones por COVID-19, como el lavado compulsivo de manos (French y Lyne, 2020; Alonso et al., 2021; Wheaton et al., 2021); tanto en poblaciones adultas como pediátricas (Nissen et al., 2020; Sulaimani y Bagadood, 2020). Además, algunos pacientes recuperados y/o parcialmente recuperados experimentaron un empeoramiento significativo de los síntomas durante la pandemia (Matsunaga et al., 2020; Tanir et al., 2020). Esto indica que también deberían ser tenidos en cuenta para las predicciones de empeoramiento de la sintomatología.

Estudios previos han informado de que el estrés puede empeorar los síntomas del TOC y que las situaciones estresantes pueden actuar como desencadenantes de la

aparición de nuevos síntomas (Davide et al., 2020). Esto es especialmente importante en un contexto como el de las primeras fases de una pandemia.

La ansiedad y la depresión fueron los síntomas psicológicos más comúnmente reportados en las personas con diagnóstico de TOC (Silva et al., 2020; Alonso et al., 2021) durante la pandemia de COVID-19. Dado que las personas con diagnóstico de TOC son más vulnerables a desarrollar problemas emocionales a lo largo de su vida, es presumible que serán más propensos a experimentar dichos problemas en una situación tan estresante e incierta como una pandemia (Silva et al., 2020). Nuestra metodología permite predecir de forma bastante fiable cómo las personas con diagnóstico de TOC percibirán sus niveles de ansiedad y depresión durante una pandemia como la del COVID-19. Si la predicción de la autopercepción sintomatológica es elevada, es probable que estas personas necesiten más apoyo psiquiátrico. Rossi y colaboradores (2020) informaron de un aumento de los síntomas depresivos y ansiosos en la población general durante los estadios iniciales de la pandemia de COVID-19, con una asociación positiva con el género (es decir, las mujeres presentaron un mayor riesgo de sufrir comorbilidades emocionales).

En cuanto a las variables restantes (*necesidad de atención psiquiátrica urgente* y *pensamientos suicidas*), los modelos arrojaron un bajo nivel de correspondencia entre el valor real y el predicho. En el caso de *necesidad de atención psiquiátrica urgente*, la fiabilidad mejoró al incluir el género.

Sin embargo, en lo que respecta a la salida *pensamientos suicidas*, se ha detectado que el modelo es sensible en lo que respecta a la clasificación de pacientes. Se ha comprobado que el modelo, cuando clasifica de forma incorrecta a un paciente de la Categoría 3 (es decir, con presencia de ideas de suicidio), siempre lo clasifica como un paciente de esa categoría o como un paciente que presenta ideas relacionadas con la muerte.

La predicción de la sintomatología comórbida es muy importante para el pronóstico de las personas con diagnóstico de TOC. Estudios recientes han reportado problemas de sueño (Alonso et al., 2021; Banerjee, 2020), ideación suicida (Alonso et al., 2021; Benatti et al., 2020) y síntomas emocionales (Silva et al., 2020; Alonso et al., 2021), como los síntomas emergentes durante la pandemia de COVID-19 en pacientes con diagnóstico de TOC. En el presente estudio, los valores predichos para algunos síntomas (por ejemplo, la ideación suicida) estaban débilmente correlacionados con los valores reales.

En el caso de las variables para las que el modelo no presenta predicciones altamente fiables, debe ser el personal clínico quien esté atento a los síntomas que puedan surgir en una futura situación de alerta sanitaria. Por ejemplo, en lo que respecta a los pensamientos suicidas, si se tiene en cuenta la capacidad del modelo para clasificar los tres grupos posibles de pensamientos suicidas (es decir, ausencia de pensamientos suicidas, pensamientos sobre la muerte o ideación suicida), el modelo predijo con bastante fiabilidad cuáles pacientes no presentarán ideación suicida. Sin embargo, el modelo fue menos fiable para diferenciar entre las personas diagnosticadas de TOC que puedan tener pensamientos sobre la muerte y quienes presenten ideación autolítica o suicida. En este caso, el personal clínico de salud mental debe ser consciente de la necesidad de identificar el tipo de pensamientos que puede presentar cada paciente.

Finalmente, en lo que respecta a la información sobre el género, ésta parece ser irrelevante para predecir muchos resultados puesto que las diferencias en la calidad del modelo (kappa en la clasificación y correlación en la regresión) fueron en general muy

pequeñas incluyéndola o no. Por lo tanto, la información de género puede estar implícitamente incluida en algunas de las otras variables de entrada, proporcionando la información necesaria en esos casos.

El presente estudio tiene las siguientes limitaciones: la muestra de TOC puede no ser representativa de la población general de TOC debido a una distribución heterogénea de algunos rasgos sociodemográficos y clínicos. La gravedad de los síntomas variaba en el grupo de pacientes, de forma que algunas personas se encontraban en fase de remisión y otras presentaban distintos niveles de gravedad. Además, debido a las restricciones relacionadas con la pandemia, las evaluaciones se realizaron por teléfono, lo que puede haber sido menos eficaz que la evaluación clínica presencial.

En este estudio se han construido modelos predictivos relativamente fiables y precisos para los síntomas del TOC durante la pandemia de COVID-19, proporcionando información útil sobre las variables más relevantes para predecir el empeoramiento de la sintomatología en pacientes con diagnóstico de TOC durante una situación de pandemia. Los presentes resultados deben ser tenidos en cuenta en el desarrollo de medidas preventivas para la población con riesgo de empeoramiento de los síntomas del TOC. La predicción de otros síntomas, como comorbilidades emocionales experimentadas en una situación de pandemia, podría evitar el sufrimiento de pacientes que, de otro modo, tendrían que buscar atención urgente en unidades de salud mental. La predicción de los síntomas durante una pandemia puede no requerir una extensa batería de medidas clínicas para distinguir entre pacientes con mayor riesgo de empeoramiento de los síntomas de los que tienen menor riesgo y, por lo tanto, para asegurar la provisión de apoyo clínico oportuno y apropiado.

La predicción de los síntomas también tiene importantes beneficios para la población general. El mantenimiento de consultas programadas por teléfono, en lugar de un seguimiento constante e innecesario de las personas con TOC podría ayudar a descongestionar los servicios de salud mental. Esto permitiría una distribución más eficiente de recursos, sobre todo recursos humanos, para atender a las personas que desarrollan nuevas comorbilidades causadas por la pandemia, como la fatiga pandémica.

El conocimiento previo de las personas con diagnóstico de TOC de riesgo permitirá un control más específico, incluso sin necesidad de una consulta presencial. Esto también ayudará a prevenir posibles infecciones al minimizar la exposición en el entorno hospitalario, y también ayudará a estabilizar los síntomas del TOC al permitir que las personas diagnosticadas de TOC permanezcan en el entorno doméstico controlado.

Los modelos de aprendizaje automático son técnicas importantes para identificar conjuntos de predictores en pacientes con diagnóstico de TOC, con implicaciones tanto en investigación como en clínica. El presente estudio puede servir como prueba de viabilidad para futuras aplicaciones de los modelos de aprendizaje automático desarrollados. Este método podría ser una base para desarrollar una aplicación informática útil en servicios de psiquiatría, actuando como un sistema de alarma para predecir los cambios o la nueva sintomatología que puedan desarrollar personas con TOC en una futura situación de pandemia, permitiendo al personal clínico conocer esta información de antemano.

5.5. CONCLUSIONES

En conclusión, el presente estudio proporciona pruebas de que la inteligencia artificial puede utilizarse eficazmente para predecir el impacto psicológico de una pandemia en pacientes con diagnóstico de TOC. Algunos de los síntomas más importantes en este contexto pueden predecirse utilizando un modelo de aprendizaje automático con un menor número de variables como el caso de la aparición de la sintomatología del TOC relacionada con el COVID-19. Estos modelos pueden ser de gran apoyo para que el personal de salud mental proporcione una atención optimizada y personalizada a personas con alto riesgo de sufrir agravamientos sintomatológicos durante situaciones de tanto estrés como una pandemia.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

El TOC es una patología que siempre ha llevado asociadas diferentes afectaciones en el funcionamiento ejecutivo. Algunas de estas funciones ejecutivas han sido propuestas como posibles endofenotipos de la enfermedad.

En la presente tesis doctoral se ha llevado a cabo una evaluación de las habilidades organizativas y de la memoria no verbal de personas diagnosticadas de TOC en comparación con personas pertenecientes a la población general. Para ello, se ha realizado una evaluación de dichas funciones mediante el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey. Los resultados obtenidos en este primer estudio refuerzan la existencia de alteraciones organizativas en pacientes que padecen TOC. Además, la relación establecida con la memoria de trabajo en base a los análisis realizados y a la literatura previa, aportan nuevas evidencias de que la afectación de la memoria de trabajo, que tradicionalmente se ha asociado al TOC, podría ser fruto de una capacidad organizativa deficiente y verse modulada por la misma.

La comparación establecida entre pacientes que respondieron al tratamiento farmacológico pautado y aquellas personas que no respondieron al tratamiento permitió obtener las características de la persona que presenta una buena respuesta al tratamiento. Para ello, se ha empleado la evaluación cognitiva consistente en el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey, el Test de Matrices de Raven y el subtest de Dígitos (directo e inverso) del WAIS-III; así como los instrumentos de evaluación clínica STAI y HDRS. Además, el cuestionario Y-BOCS se aplicó antes y después de las 12 semanas de tratamiento mantenido para detectar el nivel de mejora de cada paciente, de modo que pudo establecerse la respuesta (o no) al tratamiento. Las personas que respondieron al tratamiento son pacientes que se caracterizan por una menor gravedad sintomatológica tanto en lo que se refiere al propio trastorno como a la sintomatología ansiosa y depresiva comórbida. Además, suele haber pasado poco tiempo desde el diagnóstico del TOC. Por otro lado, las personas que mostraron buena respuesta a la pauta farmacológica parecen presentar un mejor funcionamiento ejecutivo y un mayor nivel de inteligencia fluida.

Los análisis de predicción que se han llevado a cabo con toda la información recogida respecto a datos sociodemográficos, la sintomatología clínica y afectaciones cognitivas de pacientes que completaron las 12 semanas de tratamiento ha permitido determinar que la capacidad organizativa desempeña un papel como predictor de la respuesta al tratamiento con ISRS en monoterapia, en un modelo predictor en el que se añade información de la sintomatología ansiosa asociada. Asimismo, la flexibilidad cognitiva y la memoria han resultado predictores de la respuesta al tratamiento farmacológico en la estrategia de tratamiento combinado de inhibidor de la recaptación de serotonina (clomipramina) y antipsicótico.

En lo que respecta al estudio del control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo y su potencial modulación por parte de las emociones, se ha detectado que dichas funciones ejecutivas se encuentran preservadas y funcionan de modo similar al de personas pertenecientes a la población general.

La aplicación de un paradigma *Task switching* con distintos contextos emocionales (positivos, negativos y neutros) ha mostrado que las personas con diagnóstico de TOC presentan una mejor flexibilidad cognitiva en situaciones contextuales positivas. Esto favorece que su rendimiento sea mejor y que puedan adaptarse de una forma más eficiente al medio circundante.

En lo que se refiere a la memoria de trabajo, la aplicación de un paradigma 2-*Back* mostró que las personas diagnosticadas de TOC han recordado mejor y de forma más precisa los estímulos con carga negativa, en comparación con estímulos con carga positiva, algo que no ha ocurrido en el grupo control. Con esto, se sugiere un efecto modulador facilitador del recuerdo en situaciones negativas, aunque todavía está por determinar el mecanismo subyacente.

Dada la condición pandémica en la que se enmarcó la presente tesis doctoral, y a raíz del importante empeoramiento de los síntomas que las personas con TOC sufrieron durante la pandemia de COVID-19, se decidió realizar un estudio de detección de pacientes en riesgo de agravar sus síntomas en el caso de presentarse futuras pandemias.

Para ello, se crearon modelos de aprendizaje automático basados en información recogida durante los primeros estadios de la pandemia de COVID-19, obtenida a partir de una amplia entrevista clínica y sociodemográfica. Los modelos de predicción fueron creados a partir de datos de 127 pacientes con diagnóstico de TOC relacionados con la situación de emergencia sanitaria, pero también se contó con medidas sintomatológicas pre-pandémicas. A partir de toda esa información, se ha logrado crear modelos que predicen con alta fiabilidad el grado de afectación sintomatológica de una persona con diagnóstico de TOC en una futura pandemia, así como otros síntomas que pueden surgir a partir de la aparición de una enfermedad que ponga en jaque el estilo de vida de todo el mundo como ocurrió en las primeras etapas de la pandemia de COVID-19. Esto es una importante prueba de que la inteligencia artificial puede utilizarse eficazmente para predecir el impacto psicológico de una pandemia en pacientes con diagnóstico de TOC.

La alta fiabilidad con la que cuentan estos modelos predictivos los convierte en un potencial apoyo para que el personal de salud mental pueda proporcionar una atención optimizada y personalizada a personas con alto riesgo de sufrir agravamientos sintomatológicos durante situaciones de tanta incertidumbre como una pandemia.

Uno de los retos más importantes que tiene hoy en día la ciencia, no sólo en el Trastorno Obsesivo Compulsivo sino en campos generales, es el de generar marcos útiles que permitan el desarrollo de la medicina personalizada. De una forma más centrada en el TOC, esta tesis doctoral aporta información útil en este campo. En el primer capítulo de la presente tesis se ha investigado cómo las características de cada paciente con diagnóstico de TOC permiten predecir su respuesta a distintas estrategias de tratamiento farmacológico. El objetivo sería el de reducir los pasos en la clasificación de Pallanti

(Pallanti et al., 2002), detectando el tratamiento óptimo para cada paciente y dirigiendo la estrategia terapéutica desde el momento inicial.

El segundo capítulo se ha centrado en conocer si las emociones podrían modular el funcionamiento ejecutivo de las personas con TOC. En los tres estudios se ha destacado que las tres funciones ejecutivas analizadas (control inhibitorio, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo) se presentan a nivel conductual de una forma muy similar al funcionamiento ejecutivo de la población general. Sin embargo, se ha alertado de la importancia de controlar las variables clínicas y sociodemográficas de los grupos muestrales, los subtipos sintomatológicos presentados, la severidad del trastorno y, en definitiva, se ha indicado la dificultad de generalizar resultados a partir de un único tipo de medida de las funciones ejecutivas.

Es necesario seguir investigando el TOC de forma multidisciplinar, tanto desde el punto de vista conductual, como se ha hecho en los tres estudios, como a nivel de neuroimagen, psicofisiológico y genético. Aunar toda esta información tendría una gran importancia para poder conocer más en profundidad este trastorno.

El tercer capítulo se basa en las consecuencias que personas diagnosticadas de TOC han sufrido por la pandemia de COVID-19. El objetivo de este capítulo está centrado en la detección de pacientes con diagnóstico de TOC en riesgo de empeoramiento sintomatológico en casos de posibles pandemias. Como ya se ha mencionado, se han creado modelos predictivos de alta fiabilidad, útiles para detectar personas en riesgo de agravamiento sintomatológico. Contar con estos modelos de predicción permitiría al personal clínico desarrollar estrategias de prevención y tratamientos personalizados dirigidos a mitigar el efecto de la emergencia sanitaria.

Los hallazgos obtenidos en esta tesis ofrecen avances en el campo de la medicina personalizada en el Trastorno Obsesivo Compulsivo. Futuras investigaciones podrían tener en cuenta todos los resultados de esta tesis para seguir avanzando en la comprensión de este trastorno y en la adaptación de terapias para personas diagnosticadas de TOC.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7. CONCLUSIONES

1. Se ha detectado la presencia de déficits organizativos en personas diagnosticadas de TOC, lo cual aporta nuevas evidencias útiles para el reconocimiento de estas afectaciones como endofenotipo de la enfermedad.
2. Se han obtenido nuevas evidencias que sustentan la mediación de las habilidades organizativas en la afectación de la memoria no verbal presente en personas con diagnóstico de TOC.
3. Las personas diagnosticadas de TOC que presentan una mejor respuesta farmacológica se caracterizan por una menor gravedad sintomatológica tanto obsesivo-compulsiva como comórbida y una menor cantidad de años de afectación por el trastorno. Además, parecen presentar un mejor funcionamiento ejecutivo y un mayor nivel de inteligencia fluida.
4. La capacidad organizativa desempeña un papel como predictor de la respuesta a la monoterapia con ISRS en TOC en un modelo predictor en el que se añade información de la sintomatología ansiosa asociada. Asimismo, la flexibilidad cognitiva y la memoria han resultado predictores de la respuesta al tratamiento farmacológico en la estrategia de tratamiento combinado ISR + antipsicótico.
5. La inhibición de respuestas de pacientes con diagnóstico de TOC, entendida como la capacidad de suprimir acciones, se mantiene preservada y es similar al funcionamiento inhibitorio de personas sanas. La modulación que las emociones positivas, negativas o neutras puedan ejercer en los procesos de inhibición parece preservada, y es similar al de cualquier persona sana.
6. La flexibilidad cognitiva de personas afectadas de TOC parece estar preservada y presenta un rendimiento similar al de personas sanas incluso en contextos negativos. La presentación de estímulos positivos parece ejercer sobre las personas con diagnóstico de TOC un efecto facilitador de la flexibilidad cognitiva, que hace que su rendimiento sea mejor.
7. Pacientes con diagnóstico de TOC han recordado mejor y de forma más precisa los estímulos con carga negativa, en comparación con estímulos con carga positiva, algo que no ha ocurrido en el grupo control. Esto sugiere un efecto modulador facilitador del recuerdo en situaciones negativas.
8. El presente estudio proporciona pruebas de que la inteligencia artificial puede utilizarse eficazmente para predecir el impacto psicológico de una pandemia en pacientes con diagnóstico de TOC.
9. Algunos de los síntomas más importantes en el TOC pueden predecirse utilizando un modelo de aprendizaje automático con un menor número de variables como el caso de los cambios en las puntuaciones sintomatológicas de TOC o la aparición de síntomas relacionados con la pandemia.
10. Los modelos predictivos obtenidos en esta tesis doctoral pueden ser de gran apoyo para que el personal de salud mental proporcione una atención optimizada y personalizada a personas con alto riesgo de sufrir agravamientos sintomatológicos durante situaciones de tanto estrés como una pandemia.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8. BIBLIOGRAFÍA

Abramovitch, A., Dar, R., Hermesh, H., & Schweiger, A. (2012). Comparative neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: implications for a novel executive overload model of OCD. *Journal of neuropsychology*, *6*(2), 161–191. https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02021.x

Abramovitch, A., Abramowitz, J. S., & Mittelman, A. (2013). The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clinical psychology review*, *33*(8), 1163–1171. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.09.004

Abramovitch, A., & Cooperman, A. (2015). The cognitive neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 5,* 24–36. https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2015.01.002

Abramovitch, A., De Nadai, A. S., & Geller, D. A. (2021). Neurocognitive endophenotypes in pediatric OCD probands, their unaffected parents and siblings. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *110*, 110283. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110283

Ackerman, D. L., Greenland, S., Bystritsky, A., Morgenstern, H., & Katz, R. J. (1994). Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. *Journal of clinical psychopharmacology*, *14*(4), 247–254.

Adam, Y., Meinlschmidt, G., Gloster, A. T., & Lieb, R. (2012). Obsessive-compulsive disorder in the community: 12-month prevalence, comorbidity and impairment. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *47*(3), 339–349. https://doi.org/10.1007/s00127-010-0337-5

Adams T. G., Jr (2015). Exposure to emotionally arousing, contamination-relevant pictorial stimuli interferes with response inhibition: Implication for obsessive-compulsive disorder. *Journal of obsessive-compulsive and related disorders*, *6*, 66–71. https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2015.05.001

Adler, C. M., McDonough-Ryan, P., Sax, K. W., Holland, S. K., Arndt, S., & Strakowski, S. M. (2000). fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*, *34*(4-5), 317–324. https://doi.org/10.1016/s0022-3956(00)00022-4

Agne, N. A., Tisott, C. G., Ballester, P., Passos, I. C., & Ferrão, Y. A. (2020). Predictors of suicide attempt in patients with obsessive-compulsive disorder: an exploratory study with machine learning

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

analysis. *Psychological medicine*, 1–11. Advance online publication. https://doi.org/10.1017/S0033291720002329

Aigner, M., Sachs, G., Bruckmüller, E., Winklbaur, B., Zitterl, W., Kryspin-Exner, I., Gur, R., & Katschnig, H. (2007). Cognitive and emotion recognition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, *149*(1-3), 121–128. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.12.006

Alemany-Navarro, M., Cruz, R., Real, E., Segalàs, C., Bertolín, S., Rabionet, R., Carracedo, Á., Menchón, J. M., & Alonso, P. (2020). Looking into the genetic bases of OCD dimensions: a 108enomagenome-wide association study. *Translational psychiatry*, *10*(1), 151. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0804-z

Allen, A. J., Leonard, H. L., & Swedo, S. E. (1995). Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *34*(3), 307–311. https://doi.org/10.1097/00004583-199503000-00015

Alonso, P., Bertolín, S., Segalàs, J., Tubío-Fungueiriño, M., Real, E., Mar-Barrutia, L., Fernández-Prieto, M., Carvalho, S., Carracedo, A., & Menchón, J. M. (2021). How is COVID-19 affecting patients with obsessive-compulsive disorder? A longitudinal study on the initial phase of the pandemic in a Spanish cohort. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, *64*(1), e45. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2214

American Psychiatric Association (1952). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-I.* Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-II.* Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III. 1st ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (1990). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R.* Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (1995). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV.* Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2001). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR.* Washington, DC: American Psychiatric Association.

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

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Ávila, G., Jiménez, F., Beer, J., Gómez, M., & Ibrahim, M. (2019). Almacenamiento, fijación de carbono y valoración de servicios ambientales en sistemas agroforestales en Costa Rica. *Agroforestería en las Américas*, *8*(30).

Aydın, P. C., Koybasi, G. P., Sert, E., Mete, L., & Oyekcin, D. G. (2014). Executive functions and memory in autogenous and reactive subtype of obsessive-compulsive disorder patients. *Comprehensive psychiatry*, *55*(4), 904–911. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2014.01.005

Banerjee D. D. (2020). The other side of COVID-19: Impact on obsessive compulsive disorder (OCD) and hoarding. *Psychiatry research*, *288*, 112966. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112966

Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J., & Boyce, P. M. (2002). Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, *110*(2), 165–174. https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00104-x

Bartholomew, M. E., Heller, W., & Miller, G. A. (2021). Inhibitory control of emotional processing: Theoretical and empirical considerations. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *163*, 5–10. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.03.015

Baxter, L. R., Jr, Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H., Mazziotta, J. C., Alazraki, A., Selin, C. E., Ferng, H. K., & Munford, P. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, *49*(9), 681–689. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820090009002

Baxter, A. J., Vos, T., Scott, K. M., Ferrari, A. J., & Whiteford, H. A. (2014). The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychological medicine*, *44*(11), 2363–2374. https://doi.org/10.1017/S0033291713003243

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2011). *Manual. BDI-II. Inventario de Depresión de Beck-II* (Adaptación española: Sanz, J., y Vázquez, C.). Madrid: Pearson

Belloch, A., Bonifacio, S., & Francisco, R. (2008). *Manual de psicopatología.* España: McGraw Hill.

Benatti, B., Albert, U., Maina, G., Fiorillo, A., Celebre, L., Girone, N., Fineberg, N., Bramante, S., Rigardetto, S., & Dell'Osso, B. (2020). What Happened to Patients With Obsessive Compulsive Disorder During the COVID-19 Pandemic? A Multicentre Report From Tertiary Clinics in Northern Italy. *Frontiers in psychiatry*, *11*, 720. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00720

Benzina, N., Mallet, L., Burguière, E., N'Diaye, K., & Pelissolo, A. (2016). Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Current psychiatry reports, 18*(9), 80. https://doi.org/10.1007/s11920-016-0720-3

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Berlin, H. A., Schulz, K. P., Zhang, S., Turetzky, R., Rosenthal, D., & Goodman, W. (2015). Neural correlates of emotional response inhibition in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Psychiatry research*, *234*(2), 259–264. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.09.019

Boileau B. (2011). A review of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Dialogues in clinical neuroscience*, *13*(4), 401–411. https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.4/bboileau

Bragdon, L. B., Gibb, B. E., & Coles, M. E. (2018). Does neuropsychological performance in OCD relate to different symptoms? A meta-analysis comparing the symmetry and obsessing dimensions. *Depression and anxiety*, *35*(8), 761–774. https://doi.org/10.1002/da.22785

Brakoulias, V., Starcevic, V., Belloch, A., Brown, C., Ferrao, Y. A., Fontenelle, L. F., Lochner, C., Marazziti, D., Matsunaga, H., Miguel, E. C., Reddy, Y., do Rosario, M. C., Shavitt, R. G., Shyam Sundar, A., Stein, D. J., Torres, A. R., & Viswasam, K. (2017). Comorbidity, age of onset and suicidality in obsessive-compulsive disorder (OCD): An international collaboration. *Comprehensive psychiatry*, *76*, 79–86. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2017.04.002

Broche-Pérez, Y., Fernández-Fleites, Z., Fernández-Castillo, E., Jiménez-Puig, E., Ferrer-Lozano, D., Vizcaíno-Escobar, A., … & Rodríguez-Martín, B. C. (2021). Female gender and knowing a person positive for COVID-19 significantly increases fear levels in the Cuban population. *medRxiv*.

Bora E. (2020). Meta-analysis of neurocognitive deficits in unaffected relatives of obsessive-compulsive disorder (OCD): comparison with healthy controls and patients with OCD. *Psychological medicine*, *50*(8), 1257–1266. https://doi.org/10.1017/S0033291720001634

Brander, G., Pérez-Vigil, A., Larsson, H., & Mataix-Cols, D. (2016). Systematic review of environmental risk factors for Obsessive-Compulsive Disorder: A proposed roadmap from association to causation. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *65*, 36–62. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.011

Buhlmann, U., Deckersbach, T., Engelhard, I., Cook, L. M., Rauch, S. L., Kathmann, N., Wilhelm, S., & Savage, C. R. (2006). Cognitive retraining for organizational impairment in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, *144*(2-3), 109–116. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.10.012

Burton, C. L., Park, L. S., Corfield, E. C., Forget-Dubois, N., Dupuis, A., Sinopoli, V. M., Shan, J., Goodale, T., Shaheen, S. M., Crosbie, J., Schachar, R. J., & Arnold, P. D. (2018). Heritability of obsessive-compulsive trait dimensions in youth from the general population. *Translational psychiatry*, *8*(1), 191. https://doi.org/10.1038/s41398-018-0249-9

Bzdok, D., & Meyer-Lindenberg, A. (2018). Machine Learning for Precision Psychiatry: Opportunities and Challenges. *Biological psychiatry.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cognitive neuroscience and neuroimaging, *3*(3), 223–230. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.11.007

Carr A. T. (1974). Compulsive neurosis: a review of the literature. *Psychological bulletin*, *81*(5), 311–318. https://doi.org/10.1037/h0036473

Canals, J., Hernández-Martínez, C., Cosi, S., & Voltas, N. (2012). The epidemiology of obsess—e--compulsive disorder in Spanish school children. *Journal of anxiety disorders*, *26*(7), 746–752. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2012.06.003

Castillo-Chavez, C., Curtiss, R., Daszak, P., Levin, S. A., Patterson-Lomba, O., Perrings, C., Poste, G., & Towers, S. (2015). Beyond Ebola: lessons to mitigate future pandemics. *The Lancet. Global health*, *3*(7), e354–e355. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00068-6

Cavedini, P., Riboldi, G.' D'Annucci, A., Belotti, P., Cisima, M., & Bellodi, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, *40*(2), 205–211. https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00077-x

Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *29*(3), 399–419. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.11.006

Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *The American journal of psychiatry*, *163*(7), 1282–1284. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.7.1282

Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2007). Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*, *164*(2), 335–338. https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.335

Chamberlain, S. R., Menzies, L., Hampshire, A., Suckling, J., Fineberg, N. A., del Campo, N., Aitken, M., Craig, K., Owen, A. M., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2008). Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science (New York, N.Y.)*, *321*(5887), 421–422. https://doi.org/10.1126/science.1154433

Chamberlain, S. R., Solly, J. E., Hook, R. W., Vaghi, M. M., & Robbins, T. W. (2021). Cognitive Inflexibility in OCD and Related Disorders. *Current topics in behavioral neurosciences*, *49*, 125–145. https://doi.org/10.1007/7854_2020_198

Chang, C. C., & Lin, C. J. (2011). LIBSVM: A library for support vector machines. *ACM transactions on intelligent systems and technology (TIST), 2*(3), 1-27. https://doi.org/10.1145/1961189.1961199

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Chen, S., & Bonanno, G. A. (2020). Psychological adjustment during the global outbreak of COVID-19: A resilience perspective. *Psychological trauma : theory, research, practice and policy*, *12*(S1), S51–S54. https://doi.org/10.1037/tra0000685

Choi, J. S., Kang, D. H., Kim, J. J., Ha, T. H., Lee, J. M., Youn, T., Kim, I. Y., Kim, S. I., & Kwon, J. S. (2004). Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*, *38*(2), 193–199. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2003.08.001

Colton, T. (1974). *Statistic in Medicine*, Little, Brown and Company.

Cordido, A., Cernadas, E., Fernández-Delgado, M., & García-González, M. A. (2020). CystAnalyser: A new software tool for the automatic detection and quantification of cysts in Polycystic Kidney and Liver Disease, and other cystic disorders. *PLoS computational biology*, *16*(10), https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008337

D'Alcante, C. C., Diniz, J. B., Fossaluza, V., Batistuzzo, M. C., Lopes, A. C., Shavitt, R. G., Deckersbach, T., Malloy-Diniz, L., Miguel, E. C., & Hoexter, M. Q. (2012). Neuropsychological predictors of response to randomized treatment in obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *39*(2), 310–317. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.07.002

Daros, A. R., Zakzanis, K. K., & Rector, N. A. (2014). A quantitative analysis of facial emotion recognition in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *215*(3), 514–521. http://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.11.029

Davide, P., Andrea, P., Martina, O., Andrea, E., Davide, D., & Mario, A. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on patients with OCD: Effects of contamination symptoms and remission state before the quarantine in a preliminary naturalistic study. *Psychiatry research*, *291*, 113213. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113213

Davis, L. J. (2009). *Obsession. A History*. Chicago: University of Chicago Press.

Davis, L. K., Yu, D., Keenan, C. L., Gamazon, E. R., Konkashbaev, A. I., Derks, E. M., Neale, B. M., Yang, J., Lee, S. H., Evans, P., Barr, C. L., Bellodi, L., Benarroch, F., Berrio, G. B., Bienvenu, O. J., Bloch, M. H., Blom, R. M., Bruun, R. D., Budman, C. L., Camarena, B., … Scharf, J. M. (2013). Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture. *PLoS genetics*, *9*(10), e1003864. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003864

de Vries, M., & Geurts, H. M. (2012). Cognitive flexibility in ASD; task switching with emotional faces. *Journal of autism and developmental disorders*, *42*(12), 2558–2568. https://doi.org/10.1007/s10803-012-1512-1

de Vries, F. E., de Wit, S. J., Cath, D. C., van der Werf, Y. D., van der Borden, V., van Rossum, T. B., van Balkom, A. J., van der Wee, N. J., Veltman, D. J., & van den Heuvel, O. A. (2014). Compensatory frontoparietal activity

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, *76*(11), 878–887. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.021

Deckersbach, T., Otto, M. W., Savage, C. R., Baer, L., & Jenike, M. A. (2000). The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*, *69*(2), 101–107. https://doi.org/10.1159/000012373

Deepthi, K., Roopesh, B. N., Balachander, S., Vijay Sagar, J. K., Kandavel, T., & Reddy, Y. (2021). Neuropsychological performance in youth with obsessive-compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*, *138*, 301–310. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.066

Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, *64*, 135–168. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750

Dieter, J., Hoffmann, S., Mier, D., Reinhard, I., Beutel, M., Vollstädt-Klein, S., Kiefer, F., Mann, K., & Leménager, T. (2017). The role of emotional inhibitory control in specific internet addiction - an fMRI study. *Behavioural brain research*, *324*, 1–14. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.046

Diwadkar, V. A., Burgess, A., Hong, E., Rix, C., Arnold, P. D., Hanna, G. L., & Rosenberg, D. R. (2015). Dysfunctional Activation and Brain Network Profiles in Youth with Obsessive-Compulsive Disorder: A Focus on the Dorsal Anterior Cingulate during Working Memory. *Frontiers in human neuroscience*, *9*, 149. https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00149

Dodds W. (2019) Disease Now and Potential Future Pandemics. In: *The World's Worst Problems*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30410-2_4

Dwyer, D. B., Falkai, P., & Koutsouleris, N. (2018). Machine Learning Approaches for Clinical Psychology and Psychiatry. *Annual review of clinical psychology*, *14*, 91–118. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045037

Erzegovesi, S., Cavallini, M. C., Cavedini, P., Diaferia, G., Locatelli, M., & Bellodi, L. (2001). Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, *21*(5), 488–492. https://doi.org/10.1097/00004714-200110000-00006

Fan, J., Zhong, M., Zhu, X., Lei, H., Dong, J., Zhou, C., & Liu, W. (2014). An attentional inhibitory deficit for irrelevant information in obsessive-compulsive disorder: evidence from ERPs. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *94*(3), 420–426. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.11.002

Fernández-Delgado, M., Cernadas, E., Barro, S., & Amorim, D. (2014). Do we need hundreds of classifiers to solve real world classification problems?. *The journal of machine learning research, 15*(1), 3133-3181. doi: 10.1117/1.JRS.11.015020

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Fernández-Delgado, M., Sirsat, M. S., Cernadas, E., Alawadi, S., Barro, S., & Febrero-Bande, M. (2019). An extensive experimental survey of regression methods. *Neural Networks, 111*, 11-34. doi: 10.1016/j.neunet.2018.12.010

Fernandez-Prieto, M., Moreira, C., Cruz, S., Campos, V., Martínez-Regueiro, R., Taboada, M., Carracedo, A., & Sampaio, A. (2021). Executive Functioning: A Mediator Between Sensory Processing and Behaviour in Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, *51*(6), 2091–2103. https://doi.org/10.1007/s10803-020-04648-4

Ferrão, Y. A., Shavitt, R. G., Bedin, N. R., de Mathis, M. E., Carlos Lopes, A., Fontenelle, L. F., Torres, A. R., & Miguel, E. C. (2006). Clinical features associated to refractory obsessive-compulsive disorder. *Journal of affective disorders*, *94*(1-3), 199–209. https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.04.019

Fineberg, N. A., Baldwin, D. S., Drummond, L. M., Wyatt, S., Hanson, J., Gopi, S., Kaur, S., Reid, J., Marwah, V., Sachdev, R. A., Pampaloni, I., Shahper, S., Varlakova, Y., Mpavaenda, D., Manson, C.' O'Leary, C., Irvine, K., Monji-Patel, D., Shodunke, A., Dyer, T., … Wellsted, D. (2018). Optimal treatment for obsessive compulsive disorder: a randomized controlled feasibility study of the clinical-effectiveness and cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy, selective serotonin reuptake inhibitors and their combination in the management of obsessive compulsive disorder. *International clinical psychopharmacology*, *33*(6), 334–348. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000237

Fineberg, N. A., Van Ameringen, M., Drummond, L., Hollander, E., Stein, D. J., Geller, D., Walitza, S., Pallanti, S., Pellegrini, L., Zohar, J., Rodriguez, C. I., Menchon, J. M., Morgado, P., Mpavaenda, D., Fontenelle, L. F., Feusner, J. D., Grassi, G., Lochner, C., Veltman, D. J., Sireau, N., … D'll'Osso, B. (2020). How to manage obsessive-compulsive disorder (OCD) under COVID-19: A clinician's guide from the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) and the Obsessive-Compulsive and Related Disorders Research Network (OCRN) of the European College of Neuropsychopharmacology. *Comprehensive psychiatry*, *100*, 152174. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2020.152174

Fink, J., Hendrikx, F., Stierle, C., Stengler, K., Jahn, I., & Exner, C. (2017). The impact of attentional and emotional demands on memory performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of anxiety disorders*, *50*, 60–68. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.05.007

Fontenelle, L., Marques, C., Engelhardt, E., & Versiani, M. (2001). Impaired set-shifting ability and therapeutic response in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *13*(4), 508–510. https://doi.org/10.1176/jnp.13.4.508

Fontenelle, L. F., & Miguel, E. C. (2020). The impact of coronavirus (COVID-19) in the diagnosis and treatment of obsessive-compulsive

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

disorder. *Depression and anxiety*, *37*(6), 510–511. https://doi.org/10.1002/da.23037

Francazio, S. K., & Flessner, C. A. (2015). Cognitive flexibility differentiates young adults exhibiting obsessive-compulsive behaviors from controls. *Psychiatry research*, *228*(2), 185–190. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.038

French, I., & Lyne, J. (2020). Acute exacerbation of OCD symptoms precipitated by media reports of COVID-19. *Irish journal of psychological medicine*, *37*(4), 291–294. https://doi.org/10.1017/ipm.2020.61

García Molina, A. (2018). *Evaluación de las funciones ejecutivas*. Madrid, Síntesis.

Geller, D. A., Biederman, J., Jones, J., Shapiro, S., Schwartz, S., & Park, K. S. (1998). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a review. *Harvard review of psychiatry*, *5*(5), 260–273. https://doi.org/10.3109/10673229809000309

Geller D. A. (2006). Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *The Psychiatric clinics of North America*, *29*(2), 353–370. https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.012

Geller, D. A., Abramovitch, A., Mittelman, A., Stark, A., Ramsey, K., Cooperman, A., Baer, L., & Stewart, S. E. (2018). Neurocognitive function in paediatric obsessive-compulsive disorder. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *19*(2), 142–151. https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1282173

Gilbert, A. R., Moore, G. J., Keshavan, M. S., Paulson, L. A., Narula, V., Mac Master, F. P., Stewart, C. M., & Rosenberg, D. R. (2000). Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Archives of general psychiatry*, *57*(5), 449–456. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.449

Gómez-Beldarrain, M., & Tirapu-Ustárroz, J. (2012). Neuropsicología de la corteza prefrontal y funciones ejecutivas: una visión panorámica. En *Neuropsicología de la corteza prefrontal y funciones ejecutivas*, pp. 1-18. Barcelona: Viguera.

Gómez-Salgado, J., Andrés-Villas, M., Domínguez-Salas, S., Díaz-Milanés, D., & Ruiz-Frutos, C. (2020). Related Health Factors of Psychological Distress During the COVID-19 Pandemic in Spain. *International journal of environmental research and public health*, *17*(11), 3947. https://doi.org/10.3390/ijerph17113947

Gonçalves, O. F., Marques, T. R., Lori, N. F., Sampaio, A., & Branco, M. C. (2010). Obsessive-compulsive disorder as a visual processing impairment. *Medical hypotheses*, *74*(1), 107–109. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.07.048

Gonçalves, Ó. F., Carvalho, S., Leite, J., Pocinho, F., Relvas, J., & Fregni, F. (2011). Obsessive Compulsive Disorder as a functional interhemispheric

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

imbalance at the thalamic level. *Medical hypotheses*, *77*(3), 445–447. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.06.004

Gonçalves, Óscar F., Carvalho, S., Leite, J., Fernandes-Gonçalves, A., Carracedo, A., & Sampaio, A. (2016). Gray Matter Morphological Alteration in Obsessive Compulsive Disorder: Evidence for an Inhibitory Control and Emotional Regulation Disorder. *Principles and Practice of Clinical Research*, *2*(2). Retrieved from https://journal.ppcr.org/index.php/ppcrjournal/article/view/38

Gonçalves, Ó. F., Carvalho, S., Leite, J., Fernandes-Gonçalves, A., Carracedo, A., & Sampaio, A. (2016b). Cognitive and emotional impairments in obsessive-compulsive disorder: Evidence from functional brain alterations. Porto biomedical journal, 1(3), 92–105. https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.07.005

Gonçalves, Ó. F., Soares, J. M., Carvalho, S., Leite, J., Ganho-Ávila, A., Fernandes-Gonçalves, A., Pocinho, F., Carracedo, A., & Sampaio, A. (2017). Patterns of Default Mode Network Deactivation in Obsessive Compulsive Disorder. *Scientific reports*, *7*, 44468. https://doi.org/10.1038/srep44468

Gong, F., Li, P., Li, B., Zhang, S., Zhang, X., Yang, S., Liu, H., & Wang, W. (2018). A study of cognitive function in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder treated with capsulotomy. *Journal of neurosurgery*, *128*(2), 583–595. https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS152494

González-Sanguino, C., Ausín, B., Castellanos, M. Á., Saiz, J., López-Gómez, A., Ugidos, C., & Muñoz, M. (2020). Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain, behavior, and immunity*, *87*, 172–176. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.040

Goodman, J., McIntyre, C., & Packard, M. G. (2017). Amygdala and emotional modulation of multiple memory systems. *The Amygdala-Where Emotions Shape Perception, Learning and Memories*, *395*, 116-124.

Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*, *46*(11), 1006–1011. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007

Gruner, P., & Pittenger, C. (2017). Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience*, *345*, 243–255. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.030

Gu, B. M., Park, J. Y., Kang, D. H., Lee, S. J., Yoo, S. Y., Jo, H. J., Choi, C. H., Lee, J. M., & Kwon, J. S. (2008). Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain : a journal of neurology*, *131*(Pt 1), 155–164. https://doi.org/10.1093/brain/awm277

Gul, A., & Ahmad, H. (2014). Cognitive deficits and emotion regulation strategies in patients with psychogenic nonepileptic seizures: a task-switching

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

study. *Epilepsy & behavior: E&B*, *32*, 108–113. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.01.015

Guo, H., Zhao, N., Li, Z., Zhu, B., Cui, H., & Li, Y. (2014). Regional cerebral blood flow and cognitive function in patients with obsessive-compulsive disorder. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, *72*(1), 44-48.

Hamilton, M. (1960) A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*, 56-62. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56

Han, J. Y., Kang, D. H., Gu, B. M., Jung, W. H., Choi, J. S., Choi, C. H., Jang, J. H., & Kwon, J. S. (2011). Altered brain activation in ventral frontal-striatal regions following a 16-week pharmacotherapy in unmedicated obsessive-compulsive disorder. *Journal of Korean medical science*, *26*(5), 665–674. https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.5.665

Heinzel, S., Kaufmann, C., Grützmann, R., Hummel, R., Klawohn, J., Riesel, A., ... & Kathmann, N. (2018). Neural correlates of working memory deficits and associations to response inhibition in obsessive compulsive disorder. NeuroImage: Clinical, 17, 426-434. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.039

Heinzel, S., Kaufmann, C., Grützmann, R., Klawohn, J., Riesel, A., Bey, K., Heilmann-Heimbach, S., Weinhold, L., Ramirez, A., Wagner, M., & Kathmann, N. (2021a). Polygenic risk for obsessive-compulsive disorder (OCD) predicts brain response during working memory task in OCD, unaffected relatives, and healthy controls. *Scientific reports*, *11*(1), 18914. https://doi.org/10.1038/s41598-021-98333-w

Heinzel, S., Bey, K., Grützmann, R., Klawohn, J., Kaufmann, C., Lennertz, L., . . . Riesel, A. (2021b). Spatial working memory performance in people with obsessive–compulsive disorder, their unaffected first-degree relatives and healthy controls. *BJPsych Open, 7*(6), E208. doi:10.1192/bjo.2021.1052

Hoexter, M. Q., Miguel, E. C., Diniz, J. B., Shavitt, R. G., Busatto, G. F., & Sato, J. R. (2013). Predicting obsessive-compulsive disorder severity combining neuroimaging and machine learning methods. *Journal of affective disorders*, *150*(3), 1213–1216. https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.041

Hoexter, M. Q., Diniz, J. B., Lopes, A. C., Batistuzzo, M. C., Shavitt, R. G., Dougherty, D. D., ... & Sato, J. R. (2015). Orbitofrontal thickness as a measure for treatment response prediction in obsessive–compulsive disorder. *Depression and anxiety, 32*(12), 900-908. https://doi.org/10.1002/da.22380

Hollander, E., Bienstock, C. A., Koran, L. M., Pallanti, S., Marazziti, D., Rasmussen, S. A., Ravizza, L., Benkelfat, C., Saxena, S., Greenberg, B. D., Sasson, Y., & Zohar, J. (2002). Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, *63 Suppl 6*, 20–29.

Hough, C. M., Luks, T. L., Lai, K., Vigil, O., Guillory, S., Nongpiur, A., Fekri, S. M., Kupferman, E., Mathalon, D. H., & Mathews, C. A. (2016). Comparison of brain activation patterns during executive function tasks in

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

hoarding disorder and non-hoarding OCD. *Psychiatry research. Neuroimaging*, *255*, 50–59. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.07.007

Howard, G., Bartram, J., Brocklehurst, C., Colford, J. M., Jr, Costa, F., Cunliffe, D., Dreibelbis, R., Eisenberg, J., Evans, B., Girones, R., Hrudey, S., Willetts, J., & Wright, C. Y. (2020). COVID-19: urgent actions, critical reflections and future relevance of 'WaSH': lessons for the current and future pandemics. *Journal of water and health*, *18*(5), 613–630. https://doi.org/10.2166/wh.2020.162

Iglesias-Sánchez, P. P., Vaccaro Witt, G. F., Cabrera, F. E., & Jambrino-Maldonado, C. (2020). The Contagion of Sentiments during the COVID-19 Pandemic Crisis: The Case of Isolation in Spain. *International journal of environmental research and public health*, *17*(16), 5918. https://doi.org/10.3390/ijerph17165918

Isobe, M., Vaghi, M., Fineberg, N., Apergis-Schoute, A., Bullmore, E., Sahakian, B.,...Chamberlain, S. (2021). Set-shifting-related basal ganglia deformation as a novel familial marker of obsessive–compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry,* 1-4. https://doi.org/10.1192/bjp.2021.45

Jang, J. H., Kim, H. S., Ha, T. H., Shin, N. Y., Kang, D. H., Choi, J. S., Ha, K., & Kwon, J. S. (2010). Nonverbal memory and organizational dysfunctions are related with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, *180*(2-3), 93–98. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.016

Janssen, R. J., Mourão-Miranda, J., & Schnack, H. G. (2018). Making Individual Prognoses in Psychiatry Using Neuroimaging and Machine Learning. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, *3*(9), 798–808. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.04.004

Jelinek, L., Moritz, S., Miegel, F., & Voderholzer, U. (2021). Obsessive-compulsive disorder during COVID-19: Turning a problem into an opportunity?. *Journal of anxiety disorders*, *77*, 102329. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102329

Kalanthroff, E., Cohen, N., & Henik, A. (2013). Stop feeling: inhibition of emotional interference following stop-signal trials. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 78. https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00078

Kalanthroff, E., Teichert, T., Wheaton, M. G., Kimeldorf, M. B., Linkovski, O., Ahmari, S. E., Fyer, A. J., Schneier, F. R., Anholt, G. E., & Simpson, H. B. (2017). The Role of Response Inhibition in Medicated and Unmedicated Obsessive-Compulsive Disorder Patients: Evidence from the Stop-Signal Task. *Depression and anxiety*, *34*(3), 301–306. https://doi.org/10.1002/da.22492

Kang, J. I., Namkoong, K., Yoo, S. W., Jhung, K., & Kim, S. J. (2012). Abnormalities of emotional awareness and perception in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of affective disorders*, *141*(2-3), 286–293. https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Karos, K., McParland, J. L., Bunzli, S., Devan, H., Hirsh, A., Kapos, F. P., Keogh, E., Moore, D., Tracy, L. M., & Ashton-James, C. E. (2020). The social threats of COVID-19 for people with chronic pain. *Pain*, *161*(10), 2229–2235. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002004

Kashyap, H., Kumar, J. K., Kandavel, T., & Reddy, Y. C. (2013). Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: are executive functions the key deficit?. *Comprehensive psychiatry*, *54*(5), 533–540. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2012.12.003

Keskin-Ergen, Y., Tükel, R., Aslantaş-Ertekin, B., Ertekin, E., Oflaz, S., & Devrim-Üçok, M. (2014). N2 and P3 potentials in early-onset and late-onset patients with obsessive-compulsive disorder. *Depression and anxiety*, *31*(12), 997–1006. https://doi.org/10.1002/da.22212

Kim, Y. J., Lim, J. A., Lee, J. Y., Oh, S., Kim, S. N., Kim, D. J., Ha, J. E., Kwon, J. S., & Choi, J. S. (2017). Impulsivity and compulsivity in Internet gaming disorder: A comparison with obsessive-compulsive disorder and alcohol use disorder. *Journal of behavioral addictions*, *6*(4), 545–553. https://doi.org/10.1556/2006.6.2017.069

Kimhi, S., Marciano, H., Eshel, Y., & Adini, B. (2020). Resilience and demographic characteristics predicting distress during the COVID-19 crisis. *Social science & medicine (1982)*, *265*, 113389. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113389

Ravi Kishore, V., Samar, R., Janardhan Reddy, Y. C., Chandrasekhar, C. R., & Thennarasu, K. (2004). Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight obsessive-compulsive disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, *19*(4), 202–208. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.12.005

Kodaira, M., Iwadare, Y., Ushijima, H., Oiji, A., Kato, M., Sugiyama, N., Sasayama, D., Usami, M., Watanabe, K., & Saito, K. (2012). Poor performance on the Iowa gambling task in children with obsessive-compulsive disorder. *Annals of general psychiatry*, *11*(1), 25. https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-25

Koch, K., Wagner, G., Schachtzabel, C., Peikert, G., Schultz, C. C., Sauer, H., & Schlösser, R. G. (2012). Aberrant anterior cingulate activation in obsessive-compulsive disorder is related to task complexity. *Neuropsychologia*, *50*(5), 958–964. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.02.002

Kohli, A., Rana, D. K., Gupta, N., & Kulhara, P. (2015). Neuropsychological assessment in obsessive-compulsive disorder. *Indian journal of psychological medicine*, *37*(2), 205–211. https://doi.org/10.4103/0253-7176.155624

Krishna, R., Udupa, S., George, C. M., Kumar, K. J., Viswanath, B., Kandavel, T., Venkatasubramanian, G., & Reddy, Y. C. (2011). Neuropsychological performance in OCD: a study in medication-naïve patients. *Progress in*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, *35*(8), 1969–1976. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.009

Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological psychology*, *65*(3), 185–236. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2003.07.007

Kyrios, M., Hordern, C., & Fassnacht, D. B. (2015). Predictors of response to cognitive behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *International journal of clinical and health psychology: IJCHP*, *15*(3), 181–190. https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2015.07.003

Labad, J., Menchon, J. M., Alonso, P., Segalas, C., Jimenez, S., Jaurrieta, N., Leckman, J. F., & Vallejo, J. (2008). Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depression and anxiety*, *25*(10), 832–838. https://doi.org/10.1002/da.20332

Landeros-Weisenberger, A., Bloch, M. H., Kelmendi, B., Wegner, R., Nudel, J., Dombrowski, P., Pittenger, C., Krystal, J. H., Goodman, W. K., Leckman, J. F., & Coric, V. (2010). Dimensional predictors of response to SRI pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Journal of affective disorders*, *121*(1-2), 175–179. https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.010

Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). *International affective picture system (IAPS): affective ratings of pictures and instruction manual. University of Florida, Gainesville*. Tech Rep A-8.

Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International journal of Psychology*, *17*(1-4), 281-297.

https://doi.org/10.1080/00207598208247445

Li, B., Sun, J. H., Li, T., & Yang, Y. C. (2012). Neuropsychological study of patients with obsessive-compulsive disorder and their parents in China: searching for potential endophenotypes. *Neuroscience bulletin*, *28*(5), 475–482. https://doi.org/10.1007/s12264-012-1262-2

López-Gómez, I., Hervás, G., & Vázquez, C. (2015). Adaptación de la "Escala de afecto positivo y negativo" (PANAS) en una muestra general española. *Psicología conductual*, *23*(3), 529-548.

Maltby, N., Tolin, D. F., Worhunsky, P.' O'Keefe, T. M., & Kiehl, K. A. (2005). Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, *24*(2), 495–503. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.041

Mathis, M. A., Alvarenga, P. d., Funaro, G., Torresan, R. C., Moraes, I., Torres, A. R., Zilberman, M. L., & Hounie, A. G. (2011). Gender differences in obsessive-compulsive disorder:120nálisis120aure review. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, *33*(4), 390–399. https://doi.org/10.1590/s1516-44462011000400014

Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *European journal of*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pharmacology, *626*(1), 83–86. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.08.046

Marceau, E. M., Kelly, P. J., & Solowij, N. (2018). The relationship between executive functions and emotion regulation in females attending therapeutic community treatment for substance use disorder. *Drug and alcohol dependence*, *182*, 58–66. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.10.008

Martínez-González, A. E., Piqueras Rodríguez, J. A., & Pineda-Sánchez, D. (2016). Similitudes y diferencias en la sintomatología obsesivo-compulsiva y autista: aportaciones desde la neurociencia. *Revista mexicana de Neurociencia*, 17 (5): 70-82

Mason, D. J., & Friese, C. R. (2020). Protecting health care workers against COVID-19—and being prepared for future pandemics. *JAMA Health Forum*, *1*(3): e200353-e200353. https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2020.0353

Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual review of clinical psychology*, *1*, 167–195. https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143916

Matsunaga, H., Mukai, K., & Yamanishi, K. (2020). Acute impact of COVID-19 pandemic on phenomenological features in fully or partially remitted patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *74*(10), 565–566. https://doi.org/10.1111/pcn.13119

Mataix-Cols, D., & van den Heuvel, O. A. (2006). Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders. *The Psychiatric clinics of North America*, *29*(2), 391–viii. https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.006

Mataix-Cols, D., Fernández de la Cruz, L., Nordsletten, A. E., Lenhard, F., Isomura, K., & Simpson, H. B. (2016). Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *15*(1), 80–81. https://doi.org/10.1002/wps.20299

McFall, M. E., & Wollersheim, J. P. (1979). Obsessive-compulsive neurosis: A cognitive-behavioral formulation and approach to treatment. *Cognitive Therapy and Research*, *3*(4), 333-348.

McHugh M. L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*, *22*(3), 276–282.

Meiran, N., Diamond, G. M., Toder, D., & Nemets, B. (2011). Cognitive rigidity in unipolar depression and obsessive compulsive disorder: examination of task switching, Stroop, working memory updating and post-conflict adaptation. *Psychiatry research*, *185*(1-2), 149–156. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.044

Menchon, J. M., Bobes, J., Alamo, C., Alonso, P., García-Portilla, M. P., Ibáñez, Á., Real, E., Bousoño, M., Saiz-Gonzalez, M. D., & Saiz-Ruiz, J. (2019).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Pharmacological treatment of obsessive compulsive disorder in adults: A clinical practice guideline based on the ADAPTE methodology. Tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo en adultos: una guía de práctica clínica basada en el método ADAPTE. *Revista de psiquiatria y salud mental*, *12*(2), 77–91. https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.003

Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., del Campo, N., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., & Bullmore, E. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain: a journal of neurology*, *130*(Pt 12), 3223–3236. https://doi.org/10.1093/brain/awm205

Meyer, H. C., & Bucci, D. J. (2016). Neural and behavioral mechanisms of proactive and reactive inhibition. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *23*(10), 504–514. https://doi.org/10.1101/lm.040501.115

Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). Rey complex figure test under four different administration procedures. *The Clinical Neuropsychologist*, *9*(1), 63-67. https://doi.org/10.1080/13854049508402059

Miendlarzewska, E. A., van Elswijk, G., Cannistraci, C. V., & van Ee, R. (2013). Working memory load attenuates emotional enhancement in recognition memory. *Frontiers in psychology*, *4*, 112. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00112

Mirabella G. (2018). The Weight of Emotions in Decision-Making: How Fearful and Happy Facial Stimuli Modulate Action Readiness of Goal-Directed Actions. *Frontiers in psychology*, *9*, 1334. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01334

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to compl“x "Frontal L”be" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, *41*(1), 49–100. https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734

Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current directions in psychological science*, *21*(1), 8–14. https://doi.org/10.1177/0963721411429458

Morein-Zamir, S., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2010). Inhibition of thoughts and actions in obsessive-compulsive disorder: extending the endophenotype?. *Psychological medicine*, *40*(2), 263–272. https://doi.org/10.1017/S003329170999033X

Morein-Zamir, S., Papmeyer, M., Gillan, C. M., Crockett, M. J., Fineberg, N. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2013). Punishment promotes response control deficits in obsessive-compulsive disorder: evidence from a motivational go/no-go task. *Psychological medicine*, *43*(2), 391–400. https://doi.org/10.1017/S0033291712001018

Moreno, C., Wykes, T., Galderisi, S., Nordentoft, M., Crossley, N., Jones, N., Cannon, M., Correll, C. U., Byrne, L., Carr, S., Chen, E., Gorwood, P.,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Johnson, S., Kärkkäinen, H., Krystal, J. H., Lee, J., Lieberman, J., López-Jaramillo, C., Männikkö, M., Phillips, M. R., … Arango, C. (2020). How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *The lancet. Psychiatry*, *7*(9), 813–824. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30307-2

Moritz, S., Kloss, M., Jahn, H., Schick, M., & Hand, I. (2003). Impact of comorbid depressive symptoms on nonverbal memory and visuospatial performance in obsessive-compulsive disorder. *Cognitive neuropsychiatry*, *8*(4), 261–272. https://doi.org/10.1080/135468000344000020

Moritz, S., Jacobsen, D., Kloss, M., Fricke, S., Rufer, M., & Hand, I. (2004). Examination of emotional Stroop interference in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour research and therapy*, *42*(6), 671–682. https://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00190-6

Moritz, S., Fischer, B. K., Hottenrott, B., Kellner, M., Fricke, S., Randjbar, S., & Jelinek, L. (2008). Words may not be enough! No increased emotional Stroop effect in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour research and therapy*, *46*(9), 1101–1104. https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.05.005

Moritz, S., Kloss, M., Jahn, H., Schick, M., & Hand, I. (2003). Impact of comorbid depressive symptoms on nonverbal memory and visuospatial performance in obsessive-compulsive disorder. *Cognitive neuropsychiatry*, *8*(4), 261–272. https://doi.org/10.1080/135468000344000020

Mowrer, O. H. (1939). A stimulus-response analysis of anxiety and its role as a reinforcing agent. *Psychological Review,* *46*(6), 553–565. https://doi.org/10.1037/h0054288

Najmi, S., Riemann, B. C., & Wegner, D. M. (2009). Managing unwanted intrusive thoughts in obsessive-compulsive disorder: relative effectiveness of suppression, focused distraction, and acceptance. *Behaviour research and therapy*, *47*(6), 494–503. https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.02.015

Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., Kudoh, A., Tada, K., Yoshioka, K., & Kawamoto, M. (2005). A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry research*, *139*(2), 101–114. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2004.12.004

Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Togao, O., Yoshioka, K., Tomita, M., Kuroki, T., & Kanba, S. (2009). Duration effect of obsessive-compulsive disorder on cognitive function: a functional MRI study. *Depression and anxiety*, *26*(9), 814–823. https://doi.org/10.1002/da.20484

Nakatani, E., Nakagawa, A., Nakao, T., Yoshizato, C., Nabeyama, M., Kudo, A., Isomura, K., Kato, N., Yoshioka, K., & Kawamoto, M. (2005). A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder--effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychotherapy and psychosomatics*, *74*(5), 269–276. https://doi.org/10.1159/000086317

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nazarboland, N. (2017). Executive Functioning Impairments in Adolescents with Early Diagnosis of Obsessive Compulsive Disorder. *European Psychiatry, 41*(S1), S217-S218. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.2200

Neziroglu, F., Pinto, A., Yaryura-Tobias, J. A., & McKay, D. (2004). Overvalued ideation as a predictor of fluvoxamine response in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, *125*(1), 53–60. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.10.001

Nissen, J. B., Højgaard, D., & Thomsen, P. H. (2020). The immediate effect of COVID-19 pandemic on children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *BMC psychiatry*, *20*(1), 511. https://doi.org/10.1186/s12888-020-02905-5

Oquendo, M. A., Baca, E., Graver, R., Morales, M., Montalvan, V. y Mann, J. (2001). Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *European Journal of Psychiatry, 15*(3), 147-155.

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'etude de la perception et de la memoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Archives de psychologie, 30,* 206-356.

Ozamiz-Etxebarria, N., Dosil-Santamaria, M., Picaza-Gorrochategui, M., & Idoiaga-Mondragon, N. (2020). Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. Niveles de estrés, ansiedad y depresión en la primera fase del brote del COVID-19 en una muestra recogida en el norte de España. *Cadernos de saude publica*, *36*(4), e00054020. https://doi.org/10.1590/0102-311X00054020

Packard, M. G., & Goodman, J. (2012). Emotional arousal and multiple memory systems in the mammalian brain. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *6*, 14. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00014

Page, L. A., Rubia, K., Deeley, Q., Daly, E., Toal, F., Mataix-Cols, D., Giampietro, V., Schmitz, N., & Murphy, D. G. (2009). A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, *174*(3), 202–209. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2009.05.002

Pallanti, S., Hollander, E., Bienstock, C., Koran, L., Leckman, J., Marazziti, D., Pato, M., Stein, D., Zohar, J., & International Treatment Refractory OCD Consortium (2002). Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *The international journal of neuropsychopharmacology*, *5*(2), 181–191. https://doi.org/10.1017/S1461145702002900

Paulitzki, J. R., Risko, E. F., Oakman, J. M., & Stolz, J. A. (2008). Doing the unpleasant: How the emotional nature of a threat-relevant task affects task-switching. *Personality and Individual Differences, 45*(5), 350–355. https://doi.org/10.1016/j.paid.2008.05.003

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

Pauls D. L. (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues in clinical neuroscience*, *12*(2), 149–163. https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.2/dpauls

Pauls, D. L., Abramovitch, A., Rauch, S. L., & Geller, D. A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature reviews. Neuroscience*, *15*(6), 410–424. https://doi.org/10.1038/nrn3746

Penadés, R., Catalán, R., Andrés, S., Salamero, M., & Gastó, C. (2005). Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, *133*(1), 81–90. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.09.005

Penadés, R., Catalán, R., Rubia, K., Andrés, S., Salamero, M., & Gastó, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, *22*(6), 404–410. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.05.001

Pérez, J. A. P., & Alba, J. G. (2014). *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria*. Madrid, Síntesis.

Perera, M. C., & García, M. P. (2012). 16. Emociones y funciones ejecutivas. En J. Tirapu-Ústarroz, A. García-Molina, M. Ríos-Lago y A. Ardila (Eds.), *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas* (pp. 391-416). Barcelona, Viguera.

Pérez-Fuentes, M., Molero Jurado, M., Martos Martínez, Á., & Gázquez Linares, J. J. (2020). Threat of COVID-19 and emotional state during quarantine: Positive and negative affect as mediators in a cross-sectional study of the Spanish population. *PloS one*, *15*(6), e0235305. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235305

Pinto, A., Pinto, A. M., Neziroglu, F., & Yaryura-Tobias, J. A. (2007). Motivation to change as a predictor of treatment response in obsessive compulsive disorder. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, *19*(2), 83–87. https://doi.org/10.1080/10401230701334747

Pittenger, C., & Bloch, M. H. (2014). Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, *37*(3), 375–391. https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.006

Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1998). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biological psychiatry*, *43*(5), 348–357. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00201-1

Qin, H., Samuels, J. F., Wang, Y., Zhu, Y., Grados, M. A., Riddle, M. A., Greenberg, B. D., Knowles, J. A., Fyer, A. J., McCracken, J. T., Murphy, D. L., Rasmussen, S. A., Cullen, B. A., Piacentini, J., Geller, D., Stewart, S. E., Pauls, D., Bienvenu, O. J., Goes, F. S., Maher, B., … Shugart, Y. Y. (2016). Whole-genome associati125nálisissis of treatment response in

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry*, *21*(2), 270–276. https://doi.org/10.1038/mp.2015.32

Rachman S. (1977). The conditioning theory of fear-acquisition: a critical examination. *Behaviour research and therapy*, *15*(5), 375–387. https://doi.org/10.1016/0005-7967(77)90041-9

Rao, N. P., Reddy, Y. C., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2008). Are neuropsychological deficits trait markers in OCD?. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *32*(6), 1574–1579. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.05.026

Rao, N. P., Arasappa, R., Reddy, N. N., Venkatasubramanian, G., & Reddy, Y. C. (2010). Emotional interference in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological study using optimized emotional Stroop test. *Psychiatry research*, *180*(2-3), 99–104. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.10.017

Rasmussen, J., Siev, J., Abramovitch, A., & Wilhelm, S. (2016). Scrupulosity and contamination OCD are not associated with deficits in response inhibition. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, *50*, 120–126. https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.06.004

Raud, L., Westerhausen, R., Dooley, N., & Huster, R. J. (2020). Differences in unity: The go/no-go and stop signal tasks rely on different mechanisms. *NeuroImage*, *210*, 116582. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116582

Raven, J. (2003). Raven progressive matrices. In *Handbook of nonverbal assessment*, pp. 223-237. Springer, Boston, MA

Remijnse, P. L., van den Heuvel, O. A., Nielen, M. M., Vriend, C., Hendriks, G. J., Hoogendijk, W. J., Uylings, H. B., & Veltman, D. J. (2013). Cognitive inflexibility in obsessive-compulsive disorder and major depression is associated with distinct neural correlates. *PloS one*, *8*(4), e59600. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059600

Rey, A. (2009). *REY. Test de copia de una figura compleja*. TEA ediciones, Madrid.

Rodriguez-Damian, M., Cernadas, E., Formella, A., Fernández-Delgado, M., & De Sa-Otero, P. (2006). Automatic detection and classification of grains of pollen based on shape and texture. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C (Applications and Reviews)*, *36*(4), 531-542. https://doi.org/10.1109/TSMCC.2005.855426

Roh, D., Chang, J. G., & Kim, C. H. (2016). Emotional interference modulates performance monitoring in patients with obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *68*, 44–51. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.03.006

Rosario-Campos, M. C., Miguel, E. C., Quatrano, S., Chacon, P., Ferrao, Y., Findley, D., Katsovich, L., Scahill, L., King, R. A., Woody, S. R., Tolin, D., Hollander, E., Kano, Y., & Leckman, J. F. (2006). The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. Molecular psychiatry, 11(5), 495–504. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001798

Rossi, R., Socci, V., Talevi, D., Mensi, S., Niolu, C., Pacitti, F., Di Marco, A., Rossi, A., Siracusano, A., & Di Lorenzo, G. (2020). COVID-19 Pandemic and Lockdown Measures Impact on Mental Health Among the General Population in Italy. *Frontiers in psychiatry*, *11*, 790. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00790

Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry*, *15*(1), 53–63. https://doi.org/10.1038/mp.2008.94

Salkovskis P. M. (1985). Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis. *Behaviour research and therapy*, *23*(5), 571–583. https://doi.org/10.1016/0005-7967(85)90105-6

Salkovskis, P. M., Wroe, A. L., Gledhill, A., Morrison, N., Forrester, E., Richards, C., Reynolds, M., & Thorpe, S. (2000). Responsibility attitudes and interpretations are characteristic of obsessive compulsive disorder. *Behaviour research and therapy*, *38*(4), 347–372. https://doi.org/10.1016/s0005-7967(99)00071-6

Saremi, A. A., Shariat, S. V., Nazari, M. A., & Dolatshahi, B. (2017). Neuropsychological Functioning in Obsessive-Compulsive Washers: Drug-Naive Without Depressive Symptoms. *Basic and clinical neuroscience*, *8*(3), 233–248. https://doi.org/10.18869/nirp.bcn.8.3.233

Savage, C. R., Baer, L., Keuthen, N. J., Brown, H. D., Rauch, S. L., & Jenike, M. A. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, *45*(7), 905–916. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00278-9

Savage, C. R., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Rauch, S. L., Baer, L., Reid, T., & Jenike, M. A. (2000). Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, *14*(1), 141–151. https://doi.org/10.1037//0894-4105.14.1.141

Schiepek, G., Viol, K., Aas, B., Kastinger, A., Kronbichler, M., Schöller, H., Reiter, E. M., Said-Yürekli, S., Kronbichler, L., Kravanja-Spannberger, B., Stöger-Schmidinger, B., Aichhorn, W., Battaglia, D., & Jirsa, V. (2021). Pathologically reduced neural flexibility recovers during psychotherapy of OCD patients. *NeuroImage. Clinical*, *32*, 102844. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102844

Segalàs, C., Alonso, P., Labad, J., Jaurrieta, N., Real, E., Jiménez, S., Menchón, J. M., & Vallejo, J. (2008). Verbal and nonverbal memory processing in patients with obsessive-compulsive disorder: its relationship to clinical variables. *Neuropsychology*, *22*(2), 262–272. https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.2.262

Segalàs, C., Alonso, P., Real, E., Garcia, A., Miñambres, A., Labad, J., Pertusa, A., Bueno, B., Jiménez-Murcia, S., & Menchón, J. M. (2010). Memory and

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

strategic processing in first-degree relatives of obsessive compulsive patients. *Psychological medicine*, *40*(12), 2001–2011. https://doi.org/10.1017/S0033291710000310

Serafini, G., Parmigiani, B., Amerio, A., Aguglia, A., Sher, L., & Amore, M. (2020). The psychological impact of COVID-19 on the mental health in the general population. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, *113*(8), 531–537. Advance online publication. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa201

Shah, D. B., Pesiridou, A., Baltuch, G. H., Malone, D. A., & O'Reardon, J. P. (2008). Functional neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression: overview of disease circuits and therapeutic targeting for the clinician. *Psychiatry (Edgmont (Pa.: Township))*, *5*(9), 24–33.

Sher L. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, *113*(10), 707–712. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202

Shin, M. S., Park, S. J., Kim, M. S., Lee, Y. H., Ha, T. H., & Kwon, J. S. (2004). Deficits of organizational strategy and visual memory in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, *18*(4), 665–672. https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.665

Shin, N. Y., Kang, D.-H., Choi, J.-S., Jung, M. H., Jang, J. H., & Kwon, J. S. (2010). Do organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder? Neuropsychology, 24(4), 527–533. https://doi.org/10.1037/a0018653

Shin, N. Y., Lee, T. Y., Kim, E., & Kwon, J. S. (2014). Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*, *44*(6), 1121–1130. https://doi.org/10.1017/S0033291713001803

Silva, R. M., Shavitt, R. G., & Costa, D. L. (2021). Obsessive-compulsive disorder during the COVID-19 pandemic. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, *43*(1), 108. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1189

Snyder, H. R., Kaiser, R. H., Warren, S. L., & Heller, W. (2015). Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis. *Clinical psychological science : a journal of the Association for Psychological Science*, *3*(2), 301–330. https://doi.org/10.1177/2167702614534210

Spalletta, G., Piras, F., Fagioli, S., Caltagirone, C., & Piras, F. (2014). Brain microstructural changes and cognitive correlates in patients with pure obsessive compulsive disorder. *Brain and behavior*, *4*(2), 261–277. https://doi.org/10.1002/brb3.212

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1982). *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (Spanish adaptation from the manual for the State-Trait Anxiety Inventory)*. TEA Ediciones : Madrid.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Soares, A. P., Pinheiro, A. P., Costa, A., Frade, C. S., Comesaña, M., & Pureza, R. (2015). Adaptation of the International Affective Picture System (IAPS) for European Portuguese. *Behavior research methods*, *47*(4), 1159–1177. https://doi.org/10.3758/s13428-014-0535-2

Song, S., Zilverstand, A., Song, H., Uquillas, F. D. O., Wang, Y., Xie, C., ... & Zou, Z. (2017). The influence of emotional interference on cognitive control: A meta-analysis of neuroimaging studies using the emotional Stroop task. *Scientific reports*, *7*(2088), 1-9. https://doi.org/10.1038/s41598-017-02266-2

Stein, D. J., Costa, D., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y., Shavitt, R. G., van den Heuvel, O. A., & Simpson, H. B. (2019). Obsessive-compulsive disorder. *Nature reviews. Disease primers, 5(*1), 52. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3

Stern, E. R., Muratore, A. F., Taylor, S. F., Abelson, J. L., Hof, P. R., & Goodman, W. K. (2017). Switching between internally and externally focused attention in obsessive-compulsive disorder: Abnormal visual cortex activation and connectivity. *Psychiatry research. Neuroimaging*, *265*, 87–97. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.08.006

Storch, E. A., Larson, M. J., Shapira, N. A., Ward, H. E., Murphy, T. K., Geffken, G. R., Valerio, H., & Goodman, W. K. (2006). Clinical predictors of early fluoxetine treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Depression and anxiety*, *23*(7), 429–433. https://doi.org/10.1002/da.20197

Storch, E. A., Merlo, L. J., Larson, M. J., Marien, W. E., Geffken, G. R., Jacob, M. L., Goodman, W. K., & Murphy, T. K. (2008). Clinical features associated with treatment-resistant pediatric obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*, *49*(1), 35–42. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2007.06.009

Storch, E. A., Larson, M. J., Muroff, J., Caporino, N., Geller, D., Reid, J. M., Morgan, J., Jordan, P., & Murphy, T. K. (2010). Predictors of functional impairment in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of anxiety disorders*, *24*(2), 275–283. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.12.004

Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. Lippincott Williams & Wilkins.

Stuss, D. T., & Knight, R. T. (Eds.). (2002). *Principles of frontal lobe function.* Oxford University Press.

Sulaimani, M. F., & Bagadood, N. H. (2020). Implication of coronavirus pandemic on obsessive-compulsive-disorder symptoms. *Reviews on environmental health*, *36*(1), 1–8. https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0054

Tanir, Y., Karayagmurlu, A., Kaya, İ., Kaynar, T. B., Türkmen, G., Dambasan, B. N., Meral, Y., & Coşkun, M. (2020). Exacerbation of obsessive compulsive disorder symptoms in children and adolescents during COVID-19 pandemic. *Psychiatry research*, *293*, 113363. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113363

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Theiss, J. D., McHugo, M., Zhao, M., Zald, D. H., & Olatunji, B. O. (2019). Neural correlates of resolving conflict from emotional and nonemotional distracters in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research. Neuroimaging*, *284*, 29–36. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2019.01.001

Thomas, S. J., Gonsalvez, C. J., & Johnstone, S. J. (2014). How specific are inhibitory deficits to obsessive-compulsive disorder? A neurophysiological comparison with panic disorder. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *125*(3), 463–475. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.08.018

Thorén, P., Asberg, M., Bertilsson, L., Mellström, B., Sjöqvist, F., & Träskman, L. (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Archives of general psychiatry*, *37*(11), 1289–1294. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780240087010

Tolin, D. F., Witt, S. T., & Stevens, M. C. (2014). Hoarding disorder and obsessive-compulsive disorder show different patterns of neural activity during response inhibition. *Psychiatry research*, *221*(2), 142–148. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2013.11.009

Tomiyama, H., Nakao, T., Murayama, K., Nemoto, K., Ikari, K., Yamada, S., Kuwano, M., Hasuzawa, S., Togao, O., Hiwatashi, A., & Kanba, S. (2019). Dysfunction between dorsal caudate and salience network associated with impaired cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder: A resting-state fMRI study. *NeuroImage. Clinical*, *24*, 102004. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102004

Tubío Fungueiriño, M., Fernández Prieto, M., Carvalho, S., Leite, J., Carracedo, Á., & Gonçalves, Ó. F. (2020). Executive impairments in Obsessive Compulsive Disorder: A systematic review with emotional and non-emotional paradigms. *Psicothema*, *32*(1), 24–32. https://doi.org/10.7334/psicothema2019.187

Tükel, R., Gürvit, H., Ertekin, B. A., Oflaz, S., Ertekin, E., Baran, B., Kalem, S. A., Kandemir, P. E., Ozdemiroğlu, F. A., & Atalay, F. (2012). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*, *53*(2), 167–175. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2011.03.007

Usher, K., Durkin, J., & Bhullar, N. (2020). The COVID-19 pandemic and mental health impacts. *International journal of mental health nursing*, *29*(3), 315–318. https://doi.org/10.1111/inm.12726

Vaghi, M. M., Vértes, P. E., Kitzbichler, M. G., Apergis-Schoute, A. M., van der Flier, F. E., Fineberg, N. A., Sule, A., Zaman, R., Voon, V., Kundu, P., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2017). Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity. *Biological psychiatry*, *81*(8), 708–717. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.009

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., van Balkom, A. J., van Hartskamp, J., Barkhof, F., & van Dyck, R. (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, *62*(3), 301–309. https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.301

van den Heuvel, O. A., van Wingen, G., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Chamberlain, S. R., Nakamae, T., Denys, D., Goudriaan, A. E., & Veltman, D. J. (2016). Brain circuitry of compulsivity. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *26*(5), 810–827. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.005

van der Wee, N. J., Ramsey, N. F., Jansma, J. M., Denys, D. A., van Megen, H. J., Westenberg, H. M., & Kahn, R. S. (2003). Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *NeuroImage*, *20*(4), 2271–2280. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.05.001

van Velzen, L. S., Vriend, C., de Wit, S. J., & van den Heuvel, O. A. (2014). Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. *Frontiers in human neuroscience*, *8*, 419. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00419

Vieta, E., Pérez, V., & Arango, C. (2020). Psychiatry in the aftermath of COVID-19. *Revista de psiquiatria y salud mental*, *13*(2), 105–110. https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.04.004

Vriend, C., de Wit, S. J., Remijnse, P. L., van Balkom, A. J., Veltman, D. J., & van den Heuvel, O. A. (2013). Switch the itch: a naturalistic follow-up study on the neural correlates of cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, *213*(1), 31–38. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2012.12.006

Vu, J. T., Agtarap, G. R., & Wong, M. (2017). Commentary: Switching between internally and externally focused attention in obsessive-compulsive disorder: Abnormal visual cortex activation and connectivity. *Frontiers in psychology*, *8*, 1827. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01827

Wang, Y., Chen, J., & Yue, Z. (2017). Positive Emotion Facilitates Cognitive Flexibility: An fMRI Study. *Frontiers in Psychology, 8,* 1832. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01832

Wechsler, D., Coalson, D. L., & Raiford, S. E. (2008). WAIS-iv. *Wechsler Adult Intelligence Scale: Fourth Edition. Technical and interpretative manual.* San Antonio, TX: NCS Pearson.

Wheaton, M. G., Ward, H. E., Silber, A., McIngvale, E., & Björgvinsson, T. (2021). How is the COVID-19 pandemic affecting individuals with obsessive-compulsive disorder (OCD) symptoms?. *Journal of anxiety disorders*, *81*, 102410. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2021.102410

Wolff, N., Buse, J., Tost, J., Roessner, V., & Beste, C. (2017). Modulations of cognitive flexibility in obsessive compulsive disorder reflect dysfunctions of perceptual categorization. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *58*(8), 939–949. https://doi.org/10.1111/jcpp.12733

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Wolff, N., Giller, F., Buse, J., Roessner, V., & Beste, C. (2018). When repetitive mental sets increase cognitive flexibility in adolescent obsessive-compulsive disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *59*(9), 1024–1032. https://doi.org/10.1111/jcpp.12901

Woolley, J., Heyman, I., Brammer, M., Frampton, I., McGuire, P. K., & Rubia, K. (2008). Brain activation in paediatric obsessive compulsive disorder during tasks of inhibitory control. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *192*(1), 25–31. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.036558

World Health Organization. *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, Ninth Revision: Volume I.* Geneva: World Health Organization. 1977.

Xu, X., Wang, J., Peng, H., & Wu, R. (2019). Prediction of academic performance associated with internet usage behaviors using machine learning algorithms. *Computers in Human Behavior*, *98*, 166-173. https://doi.org/10.1016/j.chb.2019.04.015

Yanmei, W., & Dejun, G. (2008). The Effects of Positive Emotions on Task Switching. *Acta Psychologica Sinica, 40*(03), 301.

Yazdi-Ravandi, S., Shamsaei, F., Matinnia, N., Moghimbeigi, A., Shams, J., Ahmadpanah, M., & Ghaleiha, A. (2018). Executive functions, selective attention and information processing in patients with obsessive compulsive disorder: A study from west of Iran. *Asian journal of psychiatry*, *37*, 140–145. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.09.002

Yücel, M., Harrison, B. J., Wood, S. J., Fornito, A., Wellard, R. M., Pujol, J., Clarke, K., Phillips, M. L., Kyrios, M., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2007). Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, *64*(8), 946–955. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.8.946

Yun, J. Y., Jang, J. H., Jung, W. H., Shin, N. Y., Kim, S. N., Hwang, J. Y., & Kwon, J. S. (2017). Executive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder and Anterior Cingulate-Based Resting State Functional Connectivity. *Psychiatry* investigation, 14(3), 333–343. https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.3.333

Zetsche, U., Rief, W., Westermann, S., & Exner, C. (2015). Cognitive deficits are a matter of emotional context: inflexible strategy use mediates context-specific learning impairments in OCD. *Cognition & emotion*, *29*(2), 360–371. https://doi.org/10.1080/02699931.2014.911144

Zhang, J., Yang, X., & Yang, Q. (2015). Neuropsychological dysfunction in adults with early-onset obsessive-compulsive disorder: the search for a cognitive endophenotype. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, *37*(2), 126–132. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1518

Zhang, Z. M., Wang, M. Y., Guo, X., Miao, X., Zhang, T., Gao, D., & Yuan, Z. (2017). Attentional avoidance of threats in obsessive compulsive disorder: An event related potential study. *Behaviour research and therapy*, *97*, 96–104. https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.07.011

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Zinchenko, A., Kanske, P., Obermeier, C., Schröger, E., & Kotz, S. A. (2015). Emotion and goal-directed behavior: ERP evidence on cognitive and emotional conflict. *Social cognitive and affective neuroscience*, *10*(11), 1577–1587. https://doi.org/10.1093/scan/nsv050

Zinchenko, A., Obermeier, C., Kanske, P., Schröger, E., Villringer, A., & Kotz, S. A. (2017). The Influence of Negative Emotion on Cognitive and Emotional Control Remains Intact in Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience, 9*, 349. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00349

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

9. ANEXOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Anexo I. Copyright de las figuras no originales y permisos de reproducción

Figura nº	Descripción	Nº de licencia	Editor
1	Modelo de Salkovskis	5198691333778	Elsevier
2	Alteraciones emocionales y cognitivas en el TOC	5198701510538	Wolters Kluwer Health
3	Patrones de activación cerebral de una persona diagnosticada de TOC durante una tarea de control inhibitorio en condiciones de desagrado.	5198711450842	Elsevier
4	Patrones de activación cerebral de una persona diagnosticada de TOC durante una tarea de control inhibitorio en condiciones de miedo.	5198711450842	Elsevier

Todas las licencias de reproducción mencionadas en esta tabla disponen de un acuerdo por escrito que recoge los términos y condiciones aceptados entre ambas partes (María Tubío Fungueiriño, como investigadora predoctoral de la Universidad de Santiago de Compostela y la editorial correspondiente), para el uso único y exclusivo en la presente tesis doctoral.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Anexo II: Rangos clínicos de los cuestionarios empleados en las evaluaciones clínicas

Cuestionario	**Rangos clínicos**
BDI-II (Beck et al., 2011)	0-13 puntos: depresión mínima 14-19 puntos depresión ligera 20-28 puntos: depresión moderada 29-63 puntos: depresión severa
HDRS (Hamilton, 1960)	0-7 puntos: depresión mínima 8-13 puntos: depresión ligera 14-18 puntos: depresión moderada 19-22 puntos: depresión severa Más de 23 puntos: depresión muy severa
Y-BOCS (Goodman et al., 1989)	0-7 puntos: sin manifestación clínica 8-15 puntos: TOC leve 16-23 puntos: TOC moderado 24-31 puntos: TOC severo 32-40 puntos: TOC extremo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Anexo III. Modelos de los consentimientos informados empleados durante la recogida de muestra

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE SOBRE EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Análisis masivo de variación genómica funcional en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo.

INVESTIGADOR: Ángel Carracedo Álvarez, Director Ejecutivo de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica.

¿PERTENECE A LA POBLACIÓN CONTROL? SÍ ☐ / NO ☐

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que necesite para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de opinión retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) es una condición neuropsiquiátrica caracterizada por la presencia de obsesiones y compulsiones que interfieren de manera notable en la vida del afecto.

Las obsesiones se definen como ideas, imágenes o representaciones de carácter recurrente e intruso, generadores de malestar e intensa ansiedad. Las compulsiones son todos aquellos actos repetitivos y estereotipados, dirigidos a reducir el malestar generado por el pensamiento obsesivo.

La evaluación y el diagnóstico requieren de la realización de una minuciosa historia clínica, de cuestionarios de síntomas y de una evaluación de la comorbilidad asociada. El abordaje terapéutico, tanto farmacológico como psicoterapéutico, presenta en muchas ocasiones resultados limitados.

Se conoce la existencia clínica de una elevada heredabilidad del TOC, si bien hasta el momento se conoce muy poco de sus bases genéticas. La búsqueda de los genes implicados mediante técnicas de alta resolución molecular permitirá conocer: 1) qué genes influyen en el desarrollo del TOC; 2) cómo están influenciados estos genes por el entorno, y; 3) qué genes influyen en la eficacia/resistencia a tratamientos específicos. La mejora en el conocimiento del trastorno tiene una importancia esencial para una mejor predicción del riesgo.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población en la que se responderá el interrogante de la investigación. Usted es invitado a participar porque cumple esos criterios. Tal criterio consiste en presentar un diagnóstico de

TOC (o no presentarlo si usted fue incluído como control). Se espera que en este estudio participen 400 personas entre casos y controles.

¿En qué consiste mi participación?

Si acepta participar en la presente investigación, se le pedirá autorización para llevar a cabo alguno de los siguientes procedimientos (*marcar el que corresponda*):

Consulta de datos en la historia clínica y recogida de información de variables sociodemográficas personales y antecedentes familiares.

Extracción de 10-20 ml de sangre mediante punción en vena (es el mismo procedimiento que se emplea para los análisis rutinarios). Esta muestra será utilizada para obtener su ADN, ARN, suero y plasma.

Evaluación clínica. Se administrarán escalas de evaluación de patología psiquiátrica general así como escalas específicas de evaluación del TOC.

Evaluación neurocognitiva. Estudio de las funciones ejecutivas de la memoria verbal y no verbal.

Este proyecto tendrá una duración total estimada de cinco años. El promotor o el investigador pueden decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por la aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos del estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; como mucho, podría aparecer un pequeño hematoma en la zona de punción, que desaparecería en unos días.

Como resultado del análisis genético podría detectarse también información inesperada relativa a esta u otras enfermedades médicas. Únicamente será comunicada aquella información con relevancia clínica. Se usted no desea recibir información deberá marcar con una X el recuadro correspondiente en el Consentimento informado.

Su no participación en el estudio no comprometerá a su asistencia clínica habitual.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que usted obtega beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre el TOC. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Para el desarrollo de esta investigación la Fundación Mª José Jove aportará parte de los fondos necesarios para llevarla a cabo. El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio y usted no será retribuído por participar.

Es posible que los resultados del estudio o estudios (de ser el caso de que se conserven en una colección) se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Ud. No participará en los beneficios económicos originados.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

También podrá recibir los resultados de las pruebas que se le practiquen si así lo solicita. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con un miembro del equipo de investigación responsable del estudio.

Algunos resultados de pruebas genéticas podrían descubrir ciertas condiciones que afecten a su futuro y su salud. Estas condiciones podrían ser compartidas por sus familiares. Llegado el caso, sería conveniente que usted les transmita esta información.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán publicados en publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país. Sus datos y mostras biológicas serán recogidos y conservados antes de terminar el estudio de modo **codificado**, que quiere decir que poseen un código con el que el equipo investigador podrá conocer a quién pertenecen.

El responsable de la custodia de los datos y muestras es Ángel Carracedo Álvarez, y el lugar de realización de análisis previstos en este estudio es la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica.

Al terminar el estudio, conforme el RD 1716/2011, las muestras biológicas serán conservadas de modo codificado en la colección nº. C.0003145 dada de alta en la Red Nacional de Biobancos, de la que es titular Ángel Carracedo. En este caso las muestras podrán ser utilizadas para otros estudios relacionados con la línea de investigación: "*Bases genéticas de trastornos psiquiátricos*" previo informe favorable de un Comité de Ética de Investigación.

- Usted tendrá a su disposición, si así lo solicita el investigador/a toda la información sobre los estudios de investigación en los que se utilice la muestra. Además, un Comité de Ética decidirá en qué casos será imprescindible que se le envíe información de manera individualizada.
- Usted puede restringir el uso de sus datos y muestras dirigiéndose al responsable de la colección.

Usted podrá solicitar la destrucción o la anonimización de su muestra en cualquier momento, dirigiéndose al investigador principal. Tiene que saber que esto no será de aplicación a los datos resultantes de los análisis que se hayan hecho.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cesión de muestras y datos

La cesión de las muestras y de los datos asociados a las mismas, los investigadores que así lo soliciten, sean comunitarios (países miembros de la Unión Europea) o extracomunitarios (no miembros), se efectuará con carácter general de modo anónimo o disociado, es decir, no se cederán sin que se pueda identificar por medios razonables sus identidades. En las investigaciones en las que se considere necesario para el dearrollo de las mismas, la propuesta del investigador responsable y previa autorización del comité de ética competente, podrán enviarse codificadas (manteniendo el vínculo que relaciona su identidad con la muestra o datos cedidos). A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española.

¿Quién me puede dar más información?

Para más información sobre ejercer sus derechos de acceso, rectificación o cancelación puede contactar con los investigadores Monserrat Fernández Prieto (montse.fernandez.prieto@usc.es) y Ángel Carracedo (angel.carracedo@usc.es) en el teléfono de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica 981951491.

Muchas gracias por su colaboración

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE MAYOR DE EDAD

TÍTULO: Análisis masivo de variación genómica funcional en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo.

yo, _____

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó
- Pude hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias
- Comprendo que la participación es voluntaria, y que se puede retirar del estudio cuando se quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en los cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen los datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente la conformidad para participar en este estudio.

Respecto a las pruebas para las que doy autorización:

☐ consulta de datos en la historia clínica,
☐ Extracción de sangre
☐ Entrevista de evaluación clínica
☐ Entrevista de evaluación neurocognitiva

Respecto a la conservación de las muestras recogidas en este estudio:

☐ Accedo a que sean conservadas codificadas, en la colección de muestras biológicas, para la línea de investigación "*Bases genéticas de trastornos psiquiátricos*", nº C.0003145
☐ No accedo a que sean conservadas una vez terminado el estudio

Si acepta que se contacte con usted cuando sea necesario, por favor indique su Teléfono / E-mail de contacto: ……

Firma del participante
Identidad del participante: ……

Firma de la persona que informa
Identidad de la persona que informa:……

Firma del testigo
Confirmo el consentimento verbal del participante, el cual me autoriza a firmar en su nombre
Identidad del testigo: …… DNI: ……
Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante no pueda ler y/o escribir y delegue la firma en el testigo.

Firma del representante legal
Identidad representante legal: …… DNI: ……
Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante esté incapacitado legalmente.

En Santiago de Compostela, a …….. de …….. de ……

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina.

**Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación*

CONSENTIMENTO INFORMADO DE REPRESENTANTES LEGALES DEL PARTICIPANTE MENOR DE EDAD

Nosotros,…… (*Nombre y apellidos de los representantes legales del menor manuscritos*) **como representantes legales de** …… (*Nombre y apellidos del menor manuscritos*) **leímos la hoja de información y pudimos hacer todas las preguntas que consideramos necesarias, y aceptamos que nuestro representado participe en el Proyecto de investigación: *Análisis masivo de variación genómica funcional en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo* con sus muestras y datos en las condiciones que nos informaron.**

RESTRICCIONES DE USO (ustedes podrán indicarnos cruzando el correspondiente recuadro las restriciones de uso que consideren. En el caso de no marcar ningún recuadro entenderemos que NO manifiestan ninguna condición de uso).

- ☐ **NO** autorizamos a utilizar las muestras y datos de nuestro/a representado/a en investigaciones que ……
- ☐ **NO** autorizamos a que consulten y obtengan información de la historia clínica de nuestro/a representado/a.
- ☐ **NO** aceptamos que contacten con nosotros cuando sea necesario.
- ☐ **NO** queremos ser informados de los resultados de las investigaciones que sean de interés para la salud de nuestro/a representado/a.
- ☐ **NO** autorizamos la cesión de las muestras y datos de manera codificada (disociada).
- ☐ **NO** autorizamos la cesión de las muestras y datos fuera de la Unión Europea.

Si aceptan que se contacte con ustedes cuando sea necesario, por favor indiquen su Teléfono / E-mail de contacto:

……
……

Firma de la persona que informa
Identidad de la persona que informa: ……..

Firma de la madre:
Identidad madre: ……
DNI: ……

Firma del padre
Identidad padre: ……
DNI: ……

Firma del tutor/a legal
Identidad tutor/a: ……
DNI: ……

Llegada la mayoría de edad, el/la donante tiene derecho a la anulación del consentimiento. En caso de que no lo ejerza, se considerará que el actual documento de consentimento informado sigue vigente.

En Santiago de Compostela, a …….. de …….. de ……..

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina

**Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación*

Versión 3, 26/05/2015 Página 6

CONSENTIMENTO INFORMADO PARA MENORES DE EDAD ENTRE 12 Y 18 AÑOS

DOCUMENTO AL PARTICIPANTE EN INVESTIGACION BIOMÉDICA

Mi nombre es .....*(indicar nombre del responsable del proyecto)* y soy investigador/a del estudio: *Análisis masivo de variación genómica funcional en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo*.

En el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, además de atender a las personas con enfermedades, también realizamos investigación biomédica, intentamos saber más cosas sobre las enfermedades para ayudar a las personas que tienen alguna de ellas.

Para investigar necesitamos hacer pruebas y recoger datos y muestras biológicas de pacientes como tú, para que después, los investigadores, lo analicen todo para ver si descubren algo que permita conocer mejor las enfermedades y avanzar en su diagnóstico y/o tratamiento.

Todo esto que contamos y que va a continuación, se hará siempre cumpliendo todas las leyes que nos dicen lo que podemos o no hacer.

Lo único que necesitamos es que nos dejes usar un poco de tu sangre para hacerte un análisis que se utilizará en una investigación que se titula *Análisis masivo de variación genómica funcional en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo*. Cuando acabemos con ese estudo, si nos sobra algo de tu muestra, la destruiremos. Usaremos un código de manera que tus datos personales (nombre, apellidos, fecha de nacimiento,...) no se puedan conocer salvo que entres en un archivo especial muy seguro. Tampoco diremos a otras personas que estás participando en estas investigaciones, será un secreto.

Tu participación es totalmente voluntaria. Tu opinión es la que prevalece, así que si ahora nos dices que sí, y después cambias de opinión y no quieres continuar, nos lo puedes decir; no pasa nada, puedes dejarlo cuando tú quieras y ninguno se enfadará contigo. Además de tu firma, también necesitamos que tus padres (o tutores legales) nos autoricen, con su firma del consentimiento, tu participación.

No os contaremos ni a ti, ni a tus padres (o tutores legales), los resultados de las investigaciones que hagamos con tus muestras, a no ser que dichos resultados puedan ayudarte para la enfermedad que tienes. En este caso si os comunicaremos los resultados.

Cuando cumplas 18 años, si quieres saber que pasó con tus muestras y datos, puedes ponerte en contacto con nosotros. En la hoja que les entregamos a tus padres (o tutores legales) se os dice como nos puedes preguntar.

Si decides participar en esta investigación y firmar esta hoja, yo la guardaría junto con el resto de la información médica que tengo sobre ti.

Muchas gracias por tu colaboración.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

**Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación*

CONSENTIMENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE MENOR DE EDAD

FECHA: ……..

Yo,……

…., con…… años de edad,

(si se dispone de etiqueta identificativa, colócala aquí)

- Entiendo todo lo que leí o me leyeron en la hoja de Información.
- Me respondieron a todas las dudas que tenía.
- Sé que puedo decir que no quiero participar en este estudio y que no pasa nada.
- Sé que si acepto se destruirán las muestras que sobren
- Sé que ahora o después puedo preguntar a los responsables del proyecto cualquier duda.
- Sé que más adelante, si ya no quiero seguir participando en esto, puedo decirlo y no me reñirán por ello.

Quiero participar en la investigación descrita.

Firma del participante menor de edad
Identidade del participante: ……

Firma de la persona que informa

Identidad de la persona que informa: ……..

- El menor entendió todo lo que le expliqué: **Si** **No**
- ¿Los padres/tutores firman el consentimento informado? **Si** **No**

**Deberán firmarse tres modelos, uno será entregado al participante, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra, y el tercero será conservado por el responsable del estudio de investigación*

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña: ……. con DNI ……

Alcanzada mi mayoría de edad, revoco/anulo el consentimento prestado por mis representantes legales en fecha: ……..

y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al ……*(nombre del Centro Sanitario)*, que doy con esta fecha por finalizada.

□ SOLICITO ELIMINACIÓN DE MIS DATOS PERSONALES.

Firmo.:

En ……a…….de……de 20……

---

yo, D./Dña: ……. con DNI ……

Como representante legal de D./Dña: ……. con DNI ……..,

Revoco/anulo el consentimiento prestado en fecha: ……..

Y no deseo proseguir la donación voluntaria realizada al ……*(nombre del Centro Sanitario)*, que doy con esta fecha por finalizada.

□ SOLICITO ELIMINACIÓN DE MIS DATOS PERSONALES.

Fmo.:

En……a…….de……..de 20……

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

ESTUDIO DEL EFECTO DE LA PANDEMIA POR COVID19 EN PACIENTES AFECTOS DE TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

El Servicio de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge, en colaboración con la Universidad do Minho (Portugal) y el Grupo de Medicina Xenómica de la Universidad de Santiago de Compostela está llevando a cabo un estudio para evaluar la influencia de la actual situación de pandemia por Covid19 y las medidas sociales y sanitarias instauradas en relación a la misma en una muestra de pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) tratados habitualmente en el Servicio de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge.

El estudio recoge información sobre variables sociodemográficas, de estado de salud, acontecimientos a los que los pacientes y sujetos controles puedan haberse visto expuestos a lo largo de las semanas de confinamiento decretadas por el gobierno de España, así como a cambios en algunos de sus hábitos de vida (de sueño, alimentación, actividades) o variables emocionales (preocupación en relación a diversos aspectos, ansiedad, humor depresivo, etc). Los resultados de este estudio son importantes para evaluar los efectos del aislamiento en una población especialmente sensible como la de los pacientes con TOC y facilitarán poder desarrollar estrategias que faciliten el tratamiento y seguimiento psiquiátrico de estos pacientes en situaciones de elevada complejidad como la actual.

Introducción

El TOC es una patología neuropsiquiátrica que afecta al 2-3% de la población, y que en sus formas graves se acompaña de un deterioro muy significativo del funcionalismo sociofamiliar y laboral de los pacientes. Los estresores ambientales han sido descritos como posibles desencadenantes de sintomatología obsesiva, en interacción con factores de predisposición genética, y se ha demostrado además que influyen en la evolución de la enfermedad y en la respuesta a los tratamientos (Real et al., 2011; Alemany-Navarro et al,. 2019).

Más allá del efecto estresor general que la pandemia y el confinamiento puedan comportar, el temor específico al contagio del Covid19 podría constituir un elemento significativo para los pacientes con TOC. Aproximadamente el 40% de los pacientes obsesivos presentan temores de contaminación/contagio, frecuentemente relacionados con el contacto con gérmenes, bacterias o virus y el consiguiente riesgo de contraer o transmitir enfermedades (a sus seres queridos o en general). Hasta la fecha, el contacto con virus como el HIV o la hepatitis eran los contaminantes más frecuentemente referidos por los pacientes con TOC, planteándose actualmente la duda del papel que el Covid19 podría jugar a partir de ahora en ese sentido.

Hipótesis

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1. Los pacientes con TOC experimentarán en el contexto de la pandemia por Covid19 y el confinamiento un empeoramiento significativo de sus síntomas obsesivos.
2. Un número significativo de pacientes con TOC precisarán de reajustes en el tratamiento farmacológico durante la pandemia por Covid19 y el confinamiento.
3. Los pacientes con TOC presentarán un aumento de la ideación y las conductas suicidas durante la pandemia por Covid19 y el confinamiento.
4. Un número significativo de pacientes con TOC desarrollará temores de contaminación/contagio específicamente centrados en el Covid19.
5. Los pacientes con TOC presentarán un nivel significativamente superior al de la población general en medidas de ansiedad, depresión y afectación del patrón alimentario y de sueño durante la pandemia por Covid19 y el confinamiento.
6. Los pacientes con TOC utilizarán menos estrategias para reducir el malestar emocional durante la pandemia por Covid19 y el período de confinamiento que los sujetos sanos de su mismo entorno geográfico.

Objetivos

1. Estudiar si la pandemia por Covid19 y el confinamiento se han acompañado en una muestra de pacientes con TOC de:
   - 1.1. Incremento significativo de la gravedad de la clínica obsesiva
   - 1.2. Desarrollo significativo de temores obsesivos de contaminación por Covid19
   - 1.3. Necesidad de reajuste del tratamiento farmacológico
   - 1.4 Aumento del riesgo de conductas suicidas
2. Estudiar si existen diferencias significativas en el nivel de ansiedad, la clínica depresiva y la afectación del patrón de alimentación y sueño experimentados durante la pandemia por Covid19 y el período de confinamiento entre una muestra de pacientes con TOC y una muestra de sujetos sanos de su mismo entorno geográfico.
3. Estudiar si existen diferencias en el patrón de consumo de tóxicos durante la pandemia por Covid19 y el período de confinamiento entre una muestra de pacientes con TOC y una muestra de sujetos sanos de su mismo entorno geográfico.
4. Estudiar si existen diferencias en las estrategias para reducir el malestar emocional durante la pandemia por Covid19 y el período de confinamiento entre una muestra de pacientes con TOC y una muestra de sujetos sanos de su mismo entorno geográfico.

Sujetos

Criterios de inclusión

- Pacientes:
  - Diagnóstico de TOC según criterios DSM-IV TR o DSM5
  - Edad: 18-65 años

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

  - Seguimiento en la Unidad de TOC del Hospital de Bellvitge como mínimo de el 1/1/2020
  - Residencia en Cataluña
  - Concede consentimiento informado (entrevista telefónica)
  - Acepta realizar la entrevista telefónica que constituye este estudio
- Controles sanos:
  - Sujetos sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica (nunca han recibido tratamiento psicofarmacológico ni han consultado con psiquiatras o psicólogos)
  - Edad: 18-65 años
  - Residencia en Cataluña
  - Firma de consentimiento informado
  - Acepta realizar una entrevista en línea (10 minutos de duración)

Criterios de exclusión

- Para pacientes y controles:
  - Presencia de patología neurológica severa, incluyendo antecedentes de TCE.
  - Retraso mental.
  - Fluencia insuficiente en español.

- Pacientes:
  - Comorbilidad con trastornos psicóticos o trastorno bipolar. La presencia de otros trastornos psiquiátricos no se considerará criterio de exclusión siempre que el TOC sea el diagnóstico primario.

Tamaño muestral e intervención:

Pacientes: 150 sujetos que cumplan criterios de inclusión y exclusión. Se les administrará una **entrevista telefónica de aproximadamente 15 minutos** de duración englobada dentro de las visitas de control telefónico que se están llevado a cabo de forma sistemática a todos los pacientes atendidos en Consultas Externas del Servicio de Psiquiatría dada la actual situación de alarma por pandemia Covid19 (que ha conllevado la suspensión de la atención presencial en Consultas Externas de nuestro Servicio).

Controles sanos: 150 sujetos que cumplan criterios de inclusión y exclusión. Se remitirá el link de la **encuesta en línea** en el entorno social de los investigadores (a través de la plataforma Qualtrics Research Core)(duración aproximada de la encuesta 10 minutos)

Este estudio ha sido sometido a aprobación por el Comité de Ética del Hospital de Bellvitge.

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO IV: Entrevista clínica y sociodemográfica

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

ENTREVISTA A PACIENTES

El objetivo de este estudio es evaluar la influencia de la actual situación de pandemia por Covid19 y las medidas sociales y sanitarias instauradas en relación a la misma en una muestra de pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo tratados habitualmente en el Servicio de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge.

La participación en este estudio es voluntaria. Puede usted retirarse del mismo en cualquier momento, sin tener que explicar sus motivos para ello y sin que ello repercuta en la atención médica que recibirá.

El estudio consiste en una entrevista telefónica llevada a cabo por el psiquiatra que habitualmente le atiende y que se integra en el soporte a distancia que los pacientes atendidos en el Servicio de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge están recibiendo de forma sistemática durante la pandemia por Covid19 ante la recomendación de no llevar a cabo visitas médicas presenciales que no se consideren imprescindibles.

Los resultados individuales del estudio serán totalmente confidenciales, se guardará total anonimato sobre la procedencia de los mismos y no serán transmitidos a terceros.

Al aceptar su participación en el estudio, usted autoriza a los investigadores del mismo a:

- Utilizar los datos clínicos obtenidos, debidamente anonimizados, en futuros estudios nacionales e internacionales que tengan como objetivo evaluar la situación clínica de los pacientes con enfermedades mentales durante la pandemia por Covid19. Los resultados que se deriven del estudio no tendrán en principio un valor diagnóstico, pronóstico ni terapéutico hasta que pueda evaluarse de forma global la significación de los mismos.
- Publicar los resultados del estudio sin revelar el nombre de los participantes ni ninguna otra característica significativa. En todos los casos y en todo momento, la información relativa a todos los pacientes se gestionará conforme a la normativa de confidencialidad apropiada, así como a todas las leyes de protección de datos y privacidad aplicables (declaración de Helsinki (2001) y Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de protección de datos personales y garantia de los derechos digitales LOPDGDD).

¿Otorga usted consentimiento informado? **Se hará constar en la historia clínica del paciente su aceptación de participación en el estudio**.

SÍ ☐ NO ☐

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

1. Número de caso:……..
2. Edad: ……..
3. Género: 0. Varón 1. Mujer
4. Estado civil
    1. Soltero
    2. Casado/convive en pareja de hecho
    3. Separado/divorciado
    4. Viudo
5. Convivencia:
    1. Vive solo
    2. Convive con familia de origen (padres, hermanos)
    3. Convive con familia propia (pareja, hijos)
    4. Vive con amigos

    Número de personas en el domicilio durante el período de confinamiento ☐
6. ¿Convive usted con alguna otra persona afecta de una enfermedad mental?
    1. No
    2. Sí
7. Tiene usted alguna persona a su cargo? (hijos, familiares ancianos o personas dependientes)
    1. No
    2. Sí

    Número de personas a su cargo ☐
8. ¿Tiene usted en estos días alguna persona en su entorno con quien pueda hablar con confianza acerca de cualquier cosa que le preocupe o le inquiete?
    1. No
    2. Sí
9. ¿Tiene usted en estos días alguna persona con quién pueda pasar tiempo cuando lo necesita y que le permita sentirse acompañado?
    1. No
    2. Sí

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

10. ¿Tiene usted la impresión de que su entorno familiar está pendiente de ofrecerle la ayuda y soporte que usted necesita?
    1. No
    2. Sí

11. ¿Ha resultado usted contagiado por Covid 19?
    1. No
    2. Sí, confirmado con PCR
    3. Sí, no confirmado por PCR pero con sospecha clínica

12. ¿Ha precisado usted ingreso hospitalario por infección por Covid19?
    1. No
    2. Sí
       Duración del ingreso en días ☐

13. ¿Ha precisado usted ingreso en UCI por infección por Covid 19?
    a. No
    b. Sí
       Duración del ingreso en días ☐

14. ¿Tiene usted algún familiar que haya resultado contagiado por Covid 19?
    1. No
    2. Sí, confirmado con PCR
    3. Sí, no confirmado por PCR pero con sospecha clínica

15. ¿Ha precisado algún familiar suyo ingreso hospitalario por infección por Covid19?
    1. No
    2. Sí
       Duración del ingreso en días ☐

16. ¿Ha precisado algún familiar suyo ingreso en UCI por infección por Covid 19?
    1. No
    2. Sí
       Duración del ingreso en días ☐

17. ¿Tiene usted algún amigo cercano que haya resultado contagiado por Covid 19?
    1. No
    2. Sí
       Duración del ingreso en días ☐

18. ¿Ha precisado algún amigo cercano suyo ingreso hospitalario por infección por Covid19?

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

1. No
2. Sí

Duración del ingreso en días ☐

19. ¿Ha precisado algún amigo cercano suyo ingreso en UCI por infección por Covid 19?
    1. No
    2. Sí

    Duración del ingreso en días ☐

20. ¿Ha fallecido algún familiar suyo por Covid19?
    1. No
    2. Sí

21. ¿Ha fallecido algún familiar suyo durante el aislamiento aunque por causas no relacionadas con el Covid19?
    1. No
    2. Sí

22. Años de formación académica:
    8: estudios primarios
    12: estudios secundarios
    15: estudios universitarios
    17: estudios post-universitarios (doctorado, máster, etc)

23. Situación laboral
    1. Laboralmente activo, trabaja por cuenta ajena
    2. Laboralmente activo, trabaja en régimen de autónomos
    3. Estudiante
    4. Laboralmente inactivo, recibe prestación de desempleo
    5. Laboralmente inactivo, tiene reconocida una incapacidad laboral permanente
    6. Laboralmente inactivo, no recibe ningún tipo de prestación económica

24. Durante la actual situación de confinamiento sus ingresos económicos:
    1. No se han modificado
    2. Se han reducido en < 20%
    3. Se han reducido entre un 20-50%
    4. Se han reducido > 50%
    5. Han aumentado

25. ¿Pertenece usted a algún grupo de riesgo relacionado con entornos laborales?

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

1. No
2. Personal sanitario
3. Trabajadores de residencias de ancianos o discapacitados
4. Trabajadores de supermercados
5. Transportistas

26. En el caso de que usted esté trabajando, ¿Cuál es su situación?
    1. Trabajo presencial
    2. Teletrabajo
    3. Baja médica por infección por Covid
    4. Baja médica no relacionada con infección por Covid
    5. Mi trabajo se ha visto afectado por un ERTE

27. ¿Padece usted alguna de las siguientes enfermedades?

Diabetes	No	Sí
HTA	No	Sí
Cardiopatía isquémica	No	Sí
Anemia	No	Sí
Asma/bronquitis	No	Sí
Cáncer	No	Sí
TBC	No	Sí
Cirrosis	No	Sí
Enfermedades del riñón	No	Sí
Enfermedades autoinmunes	No	Sí
Ha recibido un trasplante	No	Sí

28. A lo largo de las seis semanas de confinamiento, en cuantas ocasiones ha salido usted de su domicilio:
    a. En ninguna ocasión
    b. Salgo 1-2 veces/semana.
    c. Salgo a diario o prácticamente a diario
    d. Otras: descríbalas brevemente ……

VARIABLES CLÍNICAS

29. ¿Es usted fumador/a?
    1. No
    2. Sí. Cigarrilos/día: ☐

30. ¿Consume usted alcohol?
    1. No
    2. Sí UBEs/día ☐

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

31. ¿Consume usted otras drogas?
    1. No
    2. Cannabis
    3. Cocaína
    4. Opiáceos
    5. Psicoestimulantes

32. ¿Ha aumentado el consumo de tabaco durante el confinamiento?
    1. No
    2. Sí Aumento cigarrilos/día

33. ¿Ha aumentado el consumo de alcohol durante el confimiento?
    1. No
    2. Sí Aumento UBEs/día

34. ¿Ha aumentado el consumo de otras drogas durante el confinamiento?
    1. No
    2. Sí Cuantifique el aumento del consumo

35. Edad de inicio del TOC: …….

36. Tratamiento actual:

    1. Sin tratamiento farmacológico ni CBT
    2. CBT sin tratamiento farmacológico
    3. ISRS (especificar cuál y dosis).
    4. Clomipramina (especificar dosis)
    5. ISRS + antipsicóticos (especificar cuál y dosis)
    6. Clomipramina + Antipsicóticos (especificar cuál y dosis)

37. Meses transcurridos desde el último ajuste del tratamiento farmacológico (antes del confinamiento):

38. ¿Ha precisado de ajustes en el tratamiento farmacológico durante la situación de confinamiento –en las últimas seis semanas?

    1. No
    2. Aumento de dosis de ISRS o CLM
    3. Aumento de dosis de antipsicótico
    4. Introducción o aumento de dosis de benzodiacepinas u otros ansiolíticos
    5. Reducción de ISRS, CLM o APS

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

39. ¿Ha tenido usted que acudir a un servicio de Urgencias psiquiátricas durante el confinamiento?
    1. No
    2. Sí Número de veces ☐

40. ¿Tiene usted temores de contaminación/rituales de lavado y limpieza?
    1. No
    2. Sí pero no es mi obsesión principal
    3. Sí y es mi obsesión principal

41. ¿Tiene usted pensamientos de contenido agresivo/dudas y rituales de comprobación?
    1. No
    2. Sí pero no es mi obsesión principal
    3. Sí y es mi obsesión principal

42. ¿Tiene usted obsesiones en forma de pensamiento mágico catastrófico y rituales de repetición/orden/simetría?
    1. No
    2. Sí pero no es mi obsesión principal
    3. Sí y es mi obsesión principal

43. ¿Tiene usted obsesiones en forma de necesidad de orden/simetría sin pensamiento mágico asociado?
    1. No
    2. Sí pero no es mi obsesión principal
    3. Sí y es mi obsesión principal

44. ¿Tiene usted obsesiones de contenido religioso/sexual?
    1. No
    2. Sí pero no es mi obsesión principal
    3. Sí y es mi obsesión principal

45. ¿Ha tenido usted obsesiones y/o compulsiones relacionadas con el temor de contagiarse por Covid19?
    1. No
    2. Sí, aunque son leves y sigo teniendo otras obsesiones que me angustian más
    3. Sí y se han convertido en mis principales obsesiones

46. ¿Cuál ha sido de 0 (ninguna ansiedad) a 10 (máxima ansiedad), su nivel de ansiedad a lo largo de las últimas seis semanas coincidiendo con el confinamiento? ☐

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

47. ¿Cuál es de 0 (ninguna ansiedad) a 10 (máxima ansiedad), su nivel de ansiedad en este momento?

48. ¿Cuál ha sido de 0 (ausencia de humor depresivo) a 10 (muy deprimido) su estado de ánimo a lo largo de las últimas seis semanas coincidiendo con el confinamiento?

49. ¿Cuál es su estado de ánimo de 0 (ausencia de humor depresivo) a 10 (muy deprimido) en el momento actual?

50. ¿Ha tenido usted pensamientos relacionados con el suicidio durante el confinamiento?
    1. No
    2. Ha pensado que no vale la pena vivir la vida
    3. Desearía estar muerto o ha tenido pensamientos sobre la posibilidad de morirse
    4. Ha tenido ideas de suicidio o realizado amenazas de suicidio
    5. Ha cometido algun intento de suicidio durante el confinamiento

51. ¿Ha notado cambios en su patrón de alimentación durante el confinamiento?
    1. No
    2. He perdido apetito pero no he adelgazado
    3. He perdido apetito y he adelgazado
    4. Tengo más apetito pero no he engordado
    5. Tengo más apetito y he engordado
    6. He tenido atracones
    7. He tenido conductas de picoteo frecuente de comida

52. ¿Ha notado cambios en su patrón de sueño durante el confinamiento?
    1. No
    2. Tengo dificultades para conciliar el sueño
    3. Tengo dificultades para mantener el sueño (me despierto durante la noche y me cuesta volver a conciliar el sueño)
    4. Me despierto mucho más temprano de lo habitual
    5. Tengo pesadillas
    6. He necesitado tomar medicación para dormir cuando habitualmente no lo hacía

53. ¿Cuánto tiempo al día (horas) dedica a ver/leer noticias relacionadas con el coronavirus?

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bellvitge Hospital
Institut Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

54. ¿Cómo considera que está afectando la situación de confinamiento a su convivencia en el entorno familiar?

1. No ha cambiado en absoluto
2. Ha mejorado porqué podemos compartir más tiempo
3. Ha empeorado (indique por favor el motivo con el que usted relaciona el empeoramiento)……

55. Puntuación en el momento actual de la Y-BOCS: ……

1. Tiempo Obsesiones	0	1	2	3	4	
2. Malestar Obsesiones	0	1	2	3	4	
3. Interferencia Obsesiones	0	1	2	3	4	
4. Resistencia Obsesiones	0	1	2	3	4	
5. Control Obsesiones	0	1	2	3	4	
Total Obsesiones:						
1. Tiempo Compulsiones		0	1	2	3	4
2. Malestar Compulsiones		0	1	2	3	4
3. Interferencia Compulsiones		0	1	2	3	4
4. Resistencia Compulsiones		0	1	2	3	4
5. Control Compulsiones		0	1	2	3	4
Total Compulsiones:						

56. ¿Cuántas horas pasa usted al día ritualizando en este momento? ☐

57. ¿En qué medida considera que su TOC ha empeorado durante el período de confinamiento? De 0 (nada) a 10 (muchísimo) ☐

¿En qué medida considera que los siguientes aspectos de la actual situación le afectan/preocupan/angustian?

0: Nada
1: Un poco
2: Bastante
3: Mucho
4: Muchísimo

58. El temor a contagiarme y enfermar ☐

☐

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

59. El temor a que un familiar se contagie o enferme

60. La reclusión en mi domicilio y la pérdida de mis rutinas habituales ☐

61. La dificultad para continuar los controles psiquiátricos habituales (visitas con psiquiatra, tratamiento psicológico, recursos de rehabilitación comunitaria, etc) ☐

62. El distanciamiento forzado con mi familia, pareja y/o amigos ☐

63. La situación económica derivada de la pandemia ☐

64. ¿Ha tenido usted dificultades a lo largo del período de confinamiento para obtener su medicación habitual?
    1. No
    2. Sí

65. ¿Ha tenido usted dificultades a lo largo del período de confinamiento para contactar con su psiquiatra habitual?
    1. No
    2. Sí

66. ¿Ha tenido usted dificultades a lo largo del período de confinamiento para contactar con su médico de cabecera por problemas de salud no relacionados con el TOC?
    1. No
    2. Sí

67. ¿Ha utilizado usted a lo largo del confinamiento alguna de las siguientes estrategias para regular su estado emocional?

- Ejercicio físico 1.No 2. Sí
- Mindfulness/meditación 1. No 2. Sí
- Yoga 1. No 2. Sí
- Técnicas de relajación 1. No 2. Sí
- Establecer un horario de rutinas diarias 1. No 2. Sí
- Retomar actividades distractoras (tocar un instrumento, dibujar, escribir) 1.No 2. Sí
- Conversar con amigos/familiares 1. No 2. Sí

68. ¿Cómo considera que le influye la actual situación de pandemia y confinamiento?
    1. No me ha afectado especialmente
    2. Me siento mejor, más protegido al estar en casa y no salir

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3. Mis síntomas obsesivos han empeorado
4. Mis síntomas obsesivos no han empeorado pero estoy más deprimido/angustiado/preocupado/irritable

Recoger comentarios acerca de lo que describa el paciente:

69. ¿Han aparecido en las últimas seis semanas coincidiendo con el confinamiento síntomas psicológicos/psiquiátricos que usted no hubiera experimentado con anterioridad?
    1. No
    2. Síntomas depresivos
    3. Síntomas hipomaníacos/maníacos
    4. Síntomas compatibles con crisis de pánico
    5. Síntomas de TAG (preocupación excesiva, anticipación ansiosa)
    6. Síntomas de fobias específicas
    7. Síntomas de TEPT
    8. Síntomas de TCA
    9. Síntomas psicóticos (autoreferencialidad, desconfianza, interpretaciones de perjuicio)
    10. Juego patológico online
    11. Uso adictivo de Internet
    12. Compra compulsiva online
    13. Consumo compulsivo de pornografía online
    14. Conductas de tricotilomanía
    15. Conductas de skin picking

OTRAS VARIABLES A RECOGER (EN LA HC, NO ES PRECISO PREGUNTARLAS AL PACIENTE)

1. Comorbilidad (indicar si actual –A- o historia previa –P-)
    1. No
    2. Trastorno Depresivo Mayor
    3. Distímia
    4. Trastorno Bipolar
    5. Trastorno de Angustia
    6. Trastorno de Ansiedad Generalizada
    7. Fobia simple
    8. Fobia social

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9. Trastorno por Estrés post-traumático
10. Trastornos de la conducta alimentaria
11. Trastorno por hiperactividad y déficit de atención
12. Trastorno por tics
13. TCI: juego patológico, compra compulsiva, adicción a Internet, pornografía, skin picking, tricotilomanía (señalar cual).
14. TUS (recoger sustancia y patrón de consumo)

2. Nivel de resistencia farmacológico
   1. Sin tratamiento farmacológico
   2. Buena respuesta a un ISRS
   3. Buena respuesta a un segundo o tercer ISRS
   4. Buena respuesta a CLM
   5. Buena respuesta a potenciación de ISRS o CLM con APS
   6. Buena respuesta a DBS
   7. Resistencia a todos los tratamientos farmacológicos y DBS

3. Ha completado terapia cognitivo-conductual en algún momento de su enfermedad (un mínimo de 12 sesiones semanales de una hora de duración)?
   1. No
   2. Sí

Hospital Universitari de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

10. Listado de publicaciones del ejemplar de la tesis

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Executive impairments in Obsessive Compulsive Disorder: A systematic review with emotional and non-emotional paradigms.

Psicothema, número 32*,* volumen 1, páginas 24–32, 2020.
DOI: https://doi.org/10.7334/psicothema2019.187

Empleado en:

Introducción y Capítulo 2.

Contribución específica en la publicación:

Conceptualización, metodología e investigación.
Adquisición y análisis de datos.
Redacción del manuscrito original.

Índices de calidad:

La revista donde fue publicada la presente revisión presenta actualmente un índice de impacto de 3.890 (2020 Journal Citation Reports), un índice CiteScore de 5,3 (calculado en 2020) y está posicionada en el cuartil 1 (Q1) en Psicología, multidisciplinar.

Autorización de la revista:

La revista *Psicothema*, donde se ha publicado la revisión sistemática que se ha empleado en la Introducción y en el Capítulo 2 de la presente tesis doctoral, permite la reutilización del artículo por parte de la autora como parte de su tesis.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Psicothema

Colegio Oficial de
Psicólogos del Principado
de Asturias
Ildefonso S. del Río 4,
1ºB
33001 Oviedo (Spain)

Tel.: +34 985 285 778
Fax.: +34 985 281 374
E-mail:
psicothema@cop.es
www.psicothema.com

Editor-in-chief
José Muñiz

Deputy Editor
Laura E. Gómez Sánchez

Associate Editors
Susana Al-Halabi Díaz
Jorge L. Arias
Jorge Fdez. del Valle
Eduardo Fonseca
Gloria García Fernández
José C. Núñez
Paz Suárez Coalla

Managing Editor
Rebeca Cerezo

Editorial Office
Leticia García
Mª Ángeles Gómez

Dña. María Tubío Fungueiriño

Oviedo, a 23 de noviembre de 2021

Estimada María,

En referencia a su solicitud, la revista Psicothema accede a la inclusión del artículo:

> Tubío Fungueiriño, M., Fernández Prieto, M., Carvalho, S., Leite, J., Carracedo, Á., & Gonçalves, Ó. F. (2020). ***Executive impairments in Obsessive Compulsive Disorder: A systematic review with emotional and non-emotional paradigms*** *Psicothema*, *32*(1),24–32. http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=4571

como parte de la Tesis doctoral de María Tubío Fungueiriño. El artículo deberá ser referenciado de forma completa, dejando patente que ha sido publicado previamente en la revista Psicothema, indicando los autores, título del manuscrito, volumen, número, año y páginas. Por otra parte, preferimos que también se incluya un enlace a la página web dentro de nuestro dominio www.psicothema.com en donde los interesados podrán descargarse los artículos en PDF a texto completo.

Muchas gracias por su interés en Psicothema.

Reciba un cordial saludo,

José Muñiz — Director

Rebeca Cerezo — Gestora

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Viability study of machine learning-based prediction of COVID-19 pandemic impact in OCD patients

Frontiers in Neuroinformatics, número 16, volumen 807584.
DOI: https://doi.org/10.3389/fninf.2022.807584

Empleado en:

Capítulo 3.

Contribución específica en la publicación:

Conceptualización, metodología e investigación.
Redacción del manuscrito original.
Revisión y edición del manuscrito y visualización.

Índices de calidad:

La revista donde fue aceptado este artículo original presenta actualmente un índice de impacto de 4.081 (2020 Journal Citation Reports), un índice CiteScore de 6.2 (calculado en 2020) y las siguientes posiciones en las siguientes categorías: cuartil 1 (Q1) en Matemáticas y Biología Computacional y cuartil 2 (Q2) en Neurociencias.

Autorización de la revista:

La revista *Frontiers in Neuroinformatics*, donde se ha publicado el artículo original que se ha empleado en el Capítulo 3 de la presente tesis doctoral, permite la reutilización del artículo por parte de la autora como parte de su tesis al tratarse de una revista con política de licencia *Creative Commons*.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

11. Listas de verificación

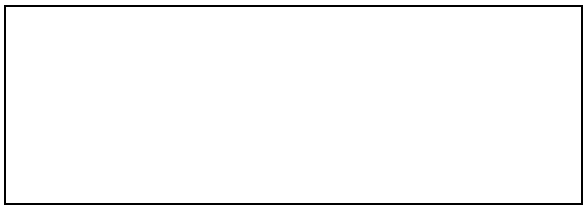
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Lista de verificación **análisis estadístico**

	Sí/No
Test utilizado	
Se definen claramente las comparaciones de interés	SÍ
Se nombran las pruebas estadísticas que se aplican	SÍ
Los métodos estadísticos se describen adecuadamente	SÍ
Se justifica el porqué de los tests que se utilizan	SÍ
Los tests cumplen con las asunciones de aplicación (normalidad, muestras pequeñas)	SÍ
Se explican los ajustes para pruebas múltiples	SÍ
Test detalles	
Se reporta el tamaño muestral (n) al inicio y para cada uno de los análisis	SÍ
Se justifica el tamaño muestral	SÍ
Se describe el nivel de error alfa	SÍ
Las pruebas se definen como uni o bilaterales	SÍ
Se describen los procedimientos de aleatorización u otros para intentar eliminar sesgos	SÍ
Resumen de la estadística descriptiva	
Se establece la n para cada paquete de datos	SÍ
Se describen las medidas de tendencia central (media, mediana)	SÍ
Se describen las medidas de variabilidad (desvío estándar, rango, percentiles …)	SÍ
Se identifica lo que viene a continuación del ± como error o desvío estándar	SÍ
Extras	
Se define claramente cualquier método estadístico poco habitual o complejo	SÍ
Se explican de forma clara la exclusión de observaciones	SÍ
Se describen las discrepancias en el tamaño de los grupos	SÍ
Se describen las transformaciones de los datos (logarítmica, ….)	SÍ
Gráficos	
Se explica claramente cualquier distorsión o truncamiento de los datos	SÍ
Se adjuntan barras de los errores o intervalos de confianza	SÍ

Firma doctoranda



USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

El funcionamiento ejecutivo (FE) es un área clave en el TOC. Déficits organizativos o de memoria se reportaron en la presente tesis doctoral como funciones afectadas en el TOC, y se ha conseguido establecer que la memoria de trabajo es un predictor de la respuesta al tratamiento farmacológico en TOC, en conjunto con las características clínicas. Déficits en inhibición, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo se detectaron como afectadas en el TOC. Uno de los objetivos de esta tesis ha sido detectar la potencial modulación de las FE por parte de las emociones, reportando efectos de facilitación de las FE. Mediante el uso de modelos de aprendizaje automático, hemos detectado pacientes diagnosticados de TOC en riesgo de empeorar su sintomatología por pandemias como la de COVID-19.