

e-book

Cognición y trastorno obsesivo compulsivo

VERÓNICA M. RUÍZ



CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS

LINEA ANTIDEPRESIVOS



CON BIOEQUIVALENCIA FDA



MADE IN CANADA



DIMENA

SERTRALINA 50 y 100 mg

Elevopram

ESCITALOPRAM 10 y 20 mg

MIXEGAN

PAROXETINA 20 mg

EUFOTINA

MIRTAZAPINA 30 mg

PAMI IOMA



BONOS
PAP



Verónica M. Ruíz

*Jefa de Clínica. Cátedra de Psiquiatría.
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de la Plata*

ÍNDICE

Cognición y trastorno obsesivo compulsivo	5
Epidemiología	7
Clasificación	8
Cognición	9
Memoria	11
Atención	11
Velocidad de procesamiento	12
Funciones ejecutivas	12
Cognición social	14
Teoría de la mente (ToM)	15
Toma de decisiones	16
Empatía	17
Metacognición	18
Insight	21
Experiencia emocional	22
Rumiación	23
Comorbilidades	24
Referencias bibliográficas	27



COGNICIÓN Y TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

“Una vez soñé que era una mariposa, y al despertar me encontré hombre. Ahora una duda me atormenta: ¿es el hombre quien ha soñado ser mariposa, o es la mariposa que sueña que es hombre?”.

Lao Tse (siglo IV a. C.) (1, 2).

En casi todas las culturas y períodos históricos se identificaron y describieron formas “obsesivas” de conducta, pero fue recién para finales del siglo XIX cuando el término obsesión adquirió la entidad conceptual tal y como se identifica en la actualidad. No obstante, pueden documentarse numerosas alusiones a las obsesiones en textos literarios, teológicos o filosóficos desde tiempos muy remotos. Sin duda, la religiosidad aparece como una variable asociada al sentimiento de culpa y al TOC; así Agustín de Hipona (3), con su doctrina del pecado, de la voluntad y de la concupiscencia, lo coloca en la génesis de conflictos internos o de trastornos volitivos de naturaleza obsesiva (culpa, resistencias ante la tentación o ante deseos desordenados, etc.) y propició, en buena medida, el origen de una presencia duradera e incuestionable de las obsesiones en el marco cultural de la iglesia católica latina. En otras lecturas al respecto encontramos: “...tras pisar una cruz formada por dos pajas o después de haber pensado, haber dicho o haber hecho alguna que otra cosa, me vienen pensamientos de que he pecado, pero al mismo tiempo de que no lo he hecho; sin embargo, me siento inquieto sobre ello asumiendo que, si dudo, al mismo tiempo, no dudo. Eso es el verdadero *escrúpulo* y la tentación que el enemigo fija...” (Ignacio de Loyola, 1491-1556 (4). Una de las prime-

ras descripciones de sintomatología asociada al TOC se encuentra en la *Anatomía de la Melancolía* de R. Burton en 1632,(5) que reseña el miedo de un hombre religioso a interrumpir el sermón en el templo y pronunciar frases insultantes: "...el individuo no se atrevía a atravesar un puente, pasar cerca de un embalse o peñasco o permanecer en una habitación con vigas, por miedo a que tuviera tentaciones de ahorcarse, ahogarse o precipitarse. Si se hallaba ante un auditorio silencioso, como por ejemplo en un sermón, temía que pudiera proferir en voz alta e incontroladamente palabras indecentes y malsonantes..." (6).

Uno de los máximos exponentes de la angustia fue Søren Kierkegaard (1813-1855), quien en su propia biografía habla de su amor indeciso y atormentado hacia Regina Olsen. Sus melancólicos sentimientos de culpa, de angustia y sus dudas permanentes aparecen bien documentados en su *Diario íntimo*, allí describe sus escrúpulos ante el pecado: "... cualquier pecado del que uno no se haya arrepentido constituye un nuevo pecado y en cada momento que pasemos sin arrepentirnos estamos cometiendo un nuevo pecado" (7), los mismos modularon en muy buena medida una obra filosófica y teológica importante e influyente.

La transición a la determinación clínica de esas conductas obsesivas y compulsivas se debe a Esquirol (8) quien, en 1838, hizo la clasificación de las obsesiones en términos de monomanía volitiva inserta en lo que él llamó "locuras parciales" en su *Diccionario de Ciencias Médicas*. En la definición señaló la resistencia contra los síntomas como elemento principal e incluyó estos fenómenos como una forma de locura, aunque distinta de la insania o locura general. Anteriormente, J. Haslam en su obra *Observations on madness and melancholy* había aportado algunos casos de sujetos con melancolía religiosa que padecían ideas obsesivas (9), pero el alienista belga J. Guislain es uno de los autores que más claramente establece la relación entre la melancolía y todo un espectro de cuadros ansiosos, mencionando desórdenes obsesivos solo en el apartado dedicado a la melancolía religiosa: fervor religioso muy intenso, abuso de prácticas religiosas, confesiones muy frecuentes, temor exagerado y obsesivo a los tormentos del infierno, etc. (10). Identifica una "melancolía de desesperación": "Una desesperación mórbida que puede aplicarse a algunos sujetos que tienen grandes temores al infierno o excesivos escrúpulos religiosos" (11).

Tras Esquirol, la sucesión de alternativas en cuanto a la definición de TOC hasta nuestros días es incesante. Desde Morel, en 1866, con su consideración de las obsesiones como delirios emocionales, hasta Westphal, señalando que las personas encuentran sus ideas extrañas y hacen esfuerzos para rechazarlas a pesar de lo cual reaparecen nuevamente en la conciencia. Con P. Janet en 1903 se presenta una propuesta de tratamiento en

términos pre-conductistas en su texto *Las obsesiones y la psicastenia*; Freud, en 1909, publica el “Hombre de las ratas”, descripción clara de un caso de TOC, que enraíza la corriente explicativa y de tratamiento terapéutico psicodinámico que fue, durante décadas, la principal alternativa de intervención en este trastorno. Es por demás interesante el detalle que Bumke escribe sobre el mismo: “...el horizonte de las minucias cotidianas cobra una relevancia inusual o extraordinaria en estos enfermos” (12).

En la primera mitad del siglo XX se habla de la subjetividad de la compulsión y de la necesidad de que el sujeto presente resistencia ante las obsesiones y es cuando el enfoque conductual aparece con fuerza y como esperanza de tratamiento ante esta enfermedad que empezaba a creerse irresoluble (13).

A pesar de décadas de trabajo, las causas genéticas, metabólicas y celulares de casi todos los síndromes mentales siguen siendo prácticamente desconocidas, incluyendo esta patología. Para ilustrar lo antedicho, un metanálisis reciente sobre 73 biomarcadores potenciales para el trastorno obsesivo-compulsivo demostró que ninguno tenía suficiente sensibilidad o especificidad (14). Se sugiere la existencia de alteraciones en distintos sistemas de neurotransmisores (serotonina, receptores D2, glutamato, GABA), estrés oxidativo, microbioma y neuropéptidos. Se supone que en la etiología y biología del TOC conviven alteraciones tanto neurobiológicas como genéticas y existe evidencia, intrigante y compleja, que vincula las infecciones con cambios en el sistema inmunológico asociados al trastorno en el TOC (15). De esta forma, son muchos ingredientes que además son polimorfos, como para poder empezar a hablar de causas.

Epidemiología

Las estadísticas recientes implican que la prevalencia del TOC está aumentando, y algunos estudios estiman una prevalencia de por vida del 1 % al 3 % en la población general (16). Siguiendo los datos de la publicación de Estadísticas Sanitarias Mundiales de la Organización Mundial de la Salud en 2014, el TOC se encuentra entre las 5 enfermedades psiquiátricas más comunes y en el puesto veinte en el grupo de las enfermedades discapacitantes, con una incidencia del 0.8 % en adultos y un 0.25 % en niños (18). Se estima que un 40 % es hereditario, con una edad media de inicio de 19 años y una prevalencia de vida estimada del 2,3 % (17, 18). Curiosamente, los varones tienen una edad de inicio más temprana, siendo el 25 % de los casos masculinos los que surgen antes de los 10 años. Hasta el 50 % de los casos de TOC están asociados con deterioro grave, y el 90 % tiene otros trastornos psiquiátricos comórbidos: los más habituales son ansiedad, esquizofrenia, depresión y el trastorno del control de los impulsos (19).

Clasificación

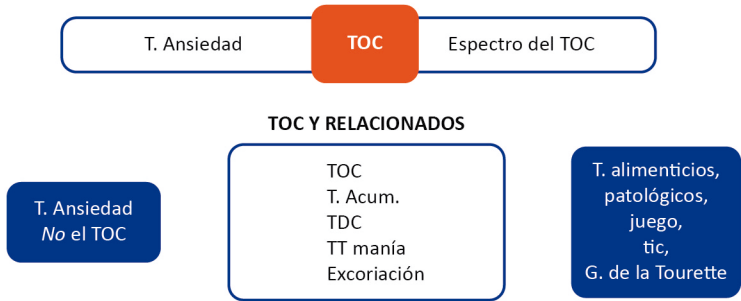
En las clasificaciones actuales, el TOC se independizó de los trastornos de ansiedad y se convirtió en un trastorno central en el grupo TOC y trastornos obsesivos compulsivos relacionados (OCD) (20).

Hollander y Wong (21) habían planteado, hace varias décadas, la hipótesis de un modelo patológico centrado en la compulsividad e impulsividad y propusieron el concepto de trastorno del espectro obsesivo compulsivo (OCD) que incluyó: comportamientos compulsivos similares al TOC, incluidos los trastornos alimentarios, el juego patológico y los trastornos de tic/Tourette. Con base en este modelo, el grupo de trabajo DSM-5 discutió cómo organizar los trastornos de ansiedad tradicionales, TOC y OCD y hubo un cambio, ya que pusieron énfasis en los comportamientos repetitivos o en las acciones mentales repetitivas.

Un enfoque similar es el de la undécima edición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados* (CIE-11) agrupando a los trastornos OCD (TOC, trastorno dismórfico corporal, trastorno de referencia olfativo, hipocondría, trastorno de acumulación y conductas repetitivas centradas en el cuerpo). Este nuevo grupo diagnóstico está basado en las características comunes de pensamientos intrusivos y comportamientos repetitivos asentado en la existencia de características epidemiológicas y fisiopatológicas compartidas (22, 23). La CIE-11 amplía el concepto de las obsesiones más allá de los pensamientos intrusivos, incluyendo imágenes indeseadas, deseos e impulsos (24). Además, se expande la opinión sobre las compulsiones y se incluyen conductas encubiertas (p. ej. recuento repetido), así como también conductas manifiestas (contar baldosas en la calle, evitar pisar las entradas). También se agregaron, en el grupo, los trastornos de conducta repetitiva centrados en el cuerpo, que se caracterizan principalmente por acciones recurrentes y habituales dirigidas a los tegumentos (tirarse del pelo, pellizcarse la piel) (25) y con poca alteración en la cognición (26).

A nivel psicológico, se cree que el TOC implica obsesiones intrusivas seguidas de compulsiones repetitivas o rituales que estarían destinados a neutralizar las amenazas. Esas compulsiones producirían un alivio temporal del desagradable mantenimiento del ciclo mediante el refuerzo negativo (27). Habría dos mecanismos psicológicos que parecen estar asociados en el ciclo obsesivo-compulsivo: un *mecanismo emocional* caracterizado por una ansiedad intensa con pensamientos intrusivos de peligro inminente y un *mecanismo cognitivo* ejemplificado por los déficits ejecutivos (ver Figura 1).

Figura 1. Distribución actual del TOC.



Nota: T. Acum: trastorno de acumulación; TDC: trastornos dismórfico corporal; TTmanía: tricotilomanía (Adaptado de Nakao, T. et al, 2019) (20).

Cognición

En los últimos años, la investigación sobre la función cognitiva de los pacientes con TOC también ha recibido mucha atención por parte de los académicos. Los estudios han demostrado que la función cognitiva en pacientes con TOC está asociada con la gravedad de los síntomas, el pronóstico y la recuperación de la función social del TOC, y que el deterioro de la función cognitiva puede afectar seriamente el aprendizaje y la socialización de los pacientes.

Constantemente se han encontrado déficits en el control inhibitorio, la toma de decisiones (28), la memoria visual y verbal a largo plazo (29), la planificación, la memoria de trabajo, la fluidez verbal y la velocidad motora (30, 31), todo lo que lleva al deterioro funcional en el hogar, la escuela y los entornos socio laborales (32) (ver Figura 2).

La neurocognición en la persona que padece TOC conlleva afectación en sus diferentes dominios, generando un detrimento en la funcionalidad de los procesos de vinculación y valoración de la información.

Figura 2. Déficits neurocognitivos en el TOC (Adaptado de Suhas, S., 2019).	
Dimensión del síntoma	Déficit neurocognitivo
Contaminación/lavado	Dañada atención/WM
	Daño construcción visuoespacial
Chequeo	Aprendizaje alterado
	Déficit inhibición de respuesta
Simetría y orden	Deterioro fluidez verbal; alterado el cambio de set
Pensamientos prohibidos	Conservada exploración visuoespacial y WM
Acaparamiento	Pobre recuerdo verbal inmediato; deterioro toma de decisiones

SILENCIANDO VOCES...

**RETOMANDO EL
CONTROL DE LA REALIDAD**



MADE
IN 
CANADA



ONOTRAN

OLANZAPINA 5 | 10 mg

PAMI



Memoria

La memoria es el reflejo que tiene el cerebro humano de lo que sucedió en experiencias anteriores. Incluye la memorización, la retención, el recuerdo y el reconocimiento (34).

La mayoría de los pacientes con TOC informan que no están seguros de haber realizado correctamente un acto en lugar de simplemente saber que lo han hecho; pareciera que no habría en ellos una alteración de la memoria *per se*, sino que desconfían de su memoria; por lo tanto, sería la actitud hacia su memoria la que se ve afectada (35). Aparentemente, los resultados de estas incertidumbres frecuentemente se involucran en rituales repetitivos, por ejemplo, el control compulsivo de la llave de gas, la luz, las aberturas. Sobre la base de estas observaciones clínicas, se continúan realizando estudios para descartar posibles déficits de memoria.

La mayoría de los estudios se centraron en la memoria episódica, cuyo déficit parece ser el más relevante para el TOC. Se ha demostrado que el deterioro de la memoria verbal en los pacientes con TOC está asociado con dificultades para iniciar espontáneamente estrategias de organización verbal durante la codificación mnésica (34). Además, se demostró que, comparados con los controles, los pacientes con TOC son más lentos para analizar las características semánticas de las palabras; esta lentitud también podría ser la responsable de los déficits en la codificación. En cuanto a la memoria no verbal, los déficits son más consistentes y están relacionados con defectos en las estrategias de codificación mnésica. Otro componente de la memoria no verbal, la memoria espacial, también se encuentra alterada en los pacientes con TOC. Asimismo, se ha demostrado repetidamente que la memoria de trabajo está significativamente deteriorada en los pacientes con TOC (35), y las áreas involucradas son la corteza cingulada anterior, corteza dorsolateral prefrontal y premotora (36).

Un estudio de metanálisis encontró que los pacientes con síntomas relacionados con la simetría y el orden eran más propensos a tener rendimiento deficiente en la memoria, la capacidad visuoespacial, la memoria de trabajo verbal y la flexibilidad cognitiva, mientras que los pacientes con duda y comprobación era más probable que tuvieran un desempeño deficiente en las tareas de memoria general y memoria verbal (37).

Atención

La atención está involucrada en la integración de todos los procesos que participan en todos los niveles desde la información sensorial a la salida motora (38, 39).

La atención focalizada es la que más ha sido estudiada, observándose que hay una tendencia a su deterioro confirmado por los metanálisis realizados (40). La atención sostenida es el segundo tipo de atención más estudiado, habiendo una fuerte evidencia de disfunción con un bajo rendimiento en la prueba de rendimiento continuo y tareas análogas.

Algunos autores sugirieron, con buenas razones, que estas deficiencias podrían explicarse por los medicamentos psicotrópicos recetados y/o por comorbilidades psiquiátricas, pero esta hipótesis se debilitó con el estudio de Rajender y col., que incluyó solo a pacientes sin tratamiento previo y sin comorbilidad psiquiátrica y encontró un deterioro de la atención *similar* a aquellos que habían sido tratados con fármacos (41). En los pacientes con TOC, hay dificultades o incapacidad para poder cambiar la *atención* sobre algo previamente relevante y poder dirigir la atención nuevamente hacia otro estímulo, todo ello estaría íntimamente relacionado con la existencia de conexiones fronto-estriatales debilitadas (42).

Velocidad de procesamiento

Las personas con TOC son, a menudo, significativamente más lentas para completar las tareas diarias como comer, vestirse, etc. Por lo tanto, se ha propuesto que los individuos con TOC muestran una ralentización general de las respuestas motoras potencialmente por anomalías en el sistema neuromotor (43). También se identificaron déficits en la velocidad motora en una población adulta de familiares con TOC no afectados (44) y además se ha informado el bajo rendimiento en la velocidad de procesamiento en pacientes pediátricos con TOC (45) y en los adultos (46).

Existe la posibilidad de que la velocidad de procesamiento sea un *rasgo* del trastorno, por lo que aquellos niños que tienen la sintomatología podrían en el futuro desarrollar el síndrome de TOC completo (47). Es muy importante investigar la velocidad de procesamiento como rasgo en el TOC, porque las deficiencias en esta función implicarían la extensión deficitaria hacia otras funciones cognitivas (48, 49). En una revisión del rendimiento cognitivo en el TOC, Kuelz y col. (50) encontraron que la velocidad de procesamiento de la información se veía más afectada cuando los pacientes con TOC eran medicados con ISRS.

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas (FE) son un conjunto de habilidades de control cognitivo de propósito general, respaldadas principalmente por la cor-

teza prefrontal, que permiten a los individuos regular sus pensamientos y comportamientos. Las FE regulan los procesos cognitivos de nivel inferior (por ejemplo, percepción, respuestas motoras) y, por lo tanto, permiten un comportamiento autodirigido hacia una meta, lo que permite a los individuos romper con hábitos, tomar decisiones y evaluar riesgos, planificar para el futuro, priorizar y secuenciar acciones, y afrontar situaciones novedosas. Por lo tanto, los déficits de FE tienen consecuencias importantes para el funcionamiento de la vida diaria y pueden contribuir de manera importante a la falta de flexibilidad cognitiva y a las conductas perseverantes y repetitivas que son síntomas cardinales del TOC.

Existe abundante evidencia sobre la existencia de déficits del FE en el TOC (51). Diferentes funciones asociadas al funcionamiento ejecutivo son relevantes para el TOC: la flexibilidad cognitiva, la inhibición de respuesta y la memoria de trabajo (52).

La falta de *flexibilidad cognitiva* es el deterioro ejecutivo que se informa a menudo en el TOC (53). Un estudio (54) reveló que el contexto emocional es un factor importante a tener en cuenta, ya que los miedos específicos presentes en el trastorno, al ser activados, pueden afectar la adopción de comportamientos flexibles.

El control inhibitorio en el FE no es una función unitaria, ya que integra la inhibición de la respuesta motora (o conductual) y la interferencia del control (o inhibición cognitiva) (55). La inhibición conductual implica la inhibición de respuestas motoras automáticas; la inhibición cognitiva, se refiere al control cognitivo necesario para evitar la interferencia generada por estímulos irrelevantes. Se sabe que el contexto emocional afecta el control inhibitorio al existir una amenaza (56), castigo o simplemente palabras con valor negativo (57), ellos empeoran o revelan el deterioro existente en la flexibilidad cognitiva (58). De allí que los pacientes tienden a tener mal desempeño en los distintos tipos de tareas donde interviene el control inhibitorio, como son la restricción de una acción; la cancelación de la acción y el control de interferencias (inhibición de un estímulo competitivo) (59).

Las deficiencias en el FE son de todos los días de la vida en las personas con esta patología (60); respecto de los síntomas compulsivos, por ejemplo, el lavado excesivo, ellos están mediados por la *inflexibilidad cognitiva*, que es, posiblemente, el deterioro cognitivo más notable en el TOC.

Hay muchas investigaciones que relacionan la función cognitiva con los endofenotipos de enfermedades. El endofenotipo es un concepto que existe entre el genotipo y el fenotipo y es un eslabón intermedio en la vía gen-enfermedad que ayuda a comprender los mecanismos del desarrollo de la enfermedad. Algunos estudios han informado de una reducción de

las funciones de razonamiento y resolución de problemas tanto en pacientes con TOC como en sus hermanos sanos, lo que puede ser un endofenotipo de función cognitiva subyacente en pacientes con TOC.

Los estudios de neuroimagen estructural y funcional sobre el TOC informaron que la alteración de los circuitos cortico-estriado-tálamo-cortical (CSTC) está asociada con la fisiopatología del TOC (61). Además, los desequilibrios en los metabolitos neuronales y los neurotransmisores dentro del circuito CSTC son la causa del inicio del TOC y se relacionan como mecanismos fisiopatológicos del mismo. Se ha informado que la corteza prefrontal dorsolateral está directamente conectada con el circuito fronto-estriado en el TOC y ha sido propuesta como una región reguladora importante en el procesamiento de la memoria de trabajo, la función ejecutiva y las respuestas emocionales.

El proyecto ENIGMA – OCD (62) ha encontrado alteraciones en niños y adultos en la estructura del SNC en varias regiones y de diferentes características, desde el grosor a las asimetrías (63), estando, probablemente involucradas en ello las alteraciones generadas en el neurodesarrollo.

El TOC se asocia con un deterioro generalizado de las FE, y estos déficits no pueden explicarse por una depresión concurrente o una desaceleración motora general. Estos resultados son consistentes con las teorías que postulan que la disfunción prefrontal es un factor que contribuye al TOC, pero se necesita investigación adicional para determinar los vínculos causales entre las alteraciones de las FE y el TOC y construir un modelo más detallado de la neurobiología de estas alteraciones. Una mejor comprensión de cuándo y cómo surgen las alteraciones de la FE en personas con TOC puede tener implicaciones importantes para el tratamiento, como intervenciones farmacológicas dirigidas a aspectos específicos de la función prefrontal o programas de entrenamiento para mejorar la FE o enseñar estrategias compensatorias para mitigar los efectos de las alteraciones de la FE. Dada la importancia de las FE para nuestra capacidad de navegar con éxito la vida diaria, dicha investigación tiene el potencial de mejorar los resultados de muchas personas afectadas por el TOC (64).

Cognición social

La cognición social comprende un conjunto de operaciones mentales subyacentes a las interacciones sociales, que configuran la capacidad de entenderse a uno mismo, a los demás, a las situaciones sociales y a las interacciones en un mundo social, por ello es necesario y vital observar su actividad en el TOC.

Algunas investigaciones encontraron que los pacientes con TOC se caracterizan por claras alteraciones metacognitivas (65, 66) y de mentalización, y este deterioro tiene implicancias importantes para el funcionamiento cognitivo social de los pacientes. Su observación colabora en forma prevalente en las terapéuticas, porque se reconoce, cada vez más, el potencial de la cognición social como objetivo para la intervención clínica en estos cuadros (67).

Los estudios sobre cómo los pacientes con TOC procesan las señales sociales afectivas se han centrado principalmente en la capacidad para identificar los estados afectivos de los demás a partir de las señales faciales, lo que generalmente se conoce como reconocimiento de emociones faciales. Ellos evalúan el reconocimiento de emociones faciales de lo que se cree que son las seis emociones básicas: ira, miedo, tristeza, disgusto, felicidad y sorpresa.

La mayoría de los estudios de reconocimiento de emociones en pacientes con TOC se originaron en el interés por la expresión emocional del disgusto y en cómo las expresiones faciales de disgusto transmiten una posible contaminación o rechazo; se cree que esta expresión emocional es particularmente relevante para la sintomatología del TOC (68).

El temor a la contaminación, asociado a las compulsiones conductuales tales como lavarse y limpiar son significativas en el TOC, ya que ellos se caracterizan por altos niveles de ansiedad, y se ha demostrado que los individuos ansiosos muestran un mayor sesgo en la atención de los estímulos relacionados con el miedo o la amenaza, incluyendo las expresiones faciales de miedo (69).

Teoría de la mente (ToM)

Las investigaciones sugieren que la ToM puede verse especialmente afectada en aquellos pacientes con TOC con *escasa percepción* de la enfermedad y, en menor medida, en pacientes con buena percepción. Hay alguna evidencia de mentalización deficiente o ToM en el TOC. Algunos de estos estudios encuentran déficits tanto en la ToM afectiva como cognitiva (70), mientras que en otros estudios los déficits se limitan a dominios cognitivos y de orden superior. Los déficits de ToM observados parecen depender, en parte, de habilidades cognitivas más generales (71), lo cual no es sorprendente, ya que las tareas de ToM se basan en las habilidades cognitivas y verbales generales en un grado mucho mayor que los procesos de nivel inferior como el reconocimiento de las emociones. Por lo tanto, estos estudios indican que los déficits cognitivos que experimentan los pacientes con TOC afectan las habilidades cognitivas sociales, como la ToM.

Toma de decisiones

La duda crónica y una aparente discapacidad o incapacidad para tomar decisiones son características del cuadro, y existe una larga tradición de la importancia clínica de la duda en el TOC (72, 73). El TOC y los trastornos relacionados son condiciones que resultan de la disfunción en este dominio y se sugiere que los comportamientos compulsivos en el TOC pueden conceptualizarse como fallas en la toma de decisiones. Se ha planteado la hipótesis de que el TOC se caracteriza por tener una disminución de la confianza, de la convicción o la certeza en la capacidad de asimilar la información necesaria para poder tomar una decisión. Desde las primeras descripciones clínicas la duda se ha descrito como una característica distintiva de la afección. La duda es la falta de certeza o de confianza en la memoria, la atención, la intuición y las percepciones, de manera que al paciente le es difícil confiar en las experiencias internas que tiene acumuladas y, por lo tanto, retrasa las respuestas a las señales o posiblemente a la información en general (74). Por ejemplo, el “comprobar comportamientos” implica una convicción insuficiente sobre la finalización de una tarea (como es la puerta cerrada), a pesar de tener la información precisa de lo contrario; los problemas de contaminación llevan en sí una convicción insuficiente con respecto a la seguridad del objeto contactado, a pesar del reconocimiento de que es realmente inofensivo.

Es importante contrastar la duda con varias otras construcciones relacionadas con el TOC, todas las cuales son altamente relevantes en el dominio clínico. La indecisión, por ejemplo, a menudo se la considera equivalente a la duda (incertidumbre) y lleva al mismo resultado del comportamiento. El perfeccionismo, caracterizado por la lucha en el logro de la perfección y de buscar estándares excesivamente altos, o sea, la tendencia a buscar los más altos estándares personales que no permiten ninguna medida de error.

En contraste con la duda, la intolerancia a la incertidumbre implica una angustia irrazonable asociada con esa incertidumbre sobre circunstancias fuera del control de la persona, en lugar de la decisión en cuestión. Como señala Kepecs, saber el grado de incertidumbre de uno confiere beneficios para una amplia gama de actividades desde lo sofisticado hasta lo mundano, desde administrar un grupo de acciones o la decisión para determinar si llevar un paraguas. La evaluación patológica de la incertidumbre encuentra una amplia gama de afecciones que incluyen ansiedad, TOC y adicciones (75).

Tanto el TOC como los síntomas obsesivos compulsivos están asociados con tiempos de búsqueda más largos y más fijaciones en las tareas de

búsqueda visual (76), así como un comportamiento de verificación más repetitivo en aquellas tareas para detectar cambios, lo que podría implicar una menor utilización de la información previamente acumulada (77). Una evidencia más específica de un estudio reciente que utilizó una tarea compleja de aprendizaje probabilístico mostró que los pacientes con TOC no lograron hacer un uso completo del conocimiento previamente acumulado sobre el medio ambiente, de modo que su comportamiento era una consecuencia, excesiva, de las observaciones más recientes (78).

De hecho, la dificultad de los pacientes para confiar en su propia memoria (79) y la tendencia a dudar y reexaminar repetidamente lo que ya deberían saber (por ejemplo, que la estufa ya está apagada o que las manos ya están limpias) estarían relacionadas con un deterioro cognitivo dependiente del conocimiento acumulado. Numerosos estudios siguen la idea de que el TOC se caracteriza por la inflexibilidad cognitiva y la perseverancia: una dificultad para abandonar contingencias o respuestas aprendidas (80). Actualmente se plantea que los síntomas en el TOC son consecuencia de la poca relación con el recuerdo de lo pasado, lo que puede explicar la fenomenología de la incertidumbre y de dudas excesivas, y por ello, la consiguiente necesidad de verificar repetidamente lo que ya debería ser conocido (81). Esta visión contrasta con la idea de que el TOC es consecuencia de la conducta inflexible y perseverante, por ello en esta discusión se dice que los síntomas serían consecuencia de una dependencia excesiva del conocimiento pasado (82).

La indecisión asociada con el TOC (83) hace que se encuentre muy correlacionada con varias dimensiones de síntomas del TOC, tomando un gran relieve en el acaparamiento compulsivo (84). Se postula que este rasgo de indecisión se distribuye entre la población y no es exclusivo de las personas con psicopatología, pero en el TOC hay tiempos de respuesta más largos en el proceso de toma de decisiones y la indecisión estaría actuando sinérgicamente para ello (85).

Empatía

La empatía es una actividad social crítica que permite sentir y comprender las experiencias vividas por otra persona, motivando la preocupación y el comportamiento de ayuda. Un requisito previo para la empatía es ser “consciente de que estás afuera y tienes que llegar al interior del otro” (86). Este descentramiento espacial es necesario para poder ubicarse mentalmente en la otra persona y esta ubicación mental en el otro corresponde al proceso de toma de perspectiva visuoespacial basado en las imágenes y

transformaciones mentales específicas que están relacionadas con el cuerpo. Es decir, se imagina que su propio cuerpo está ubicado en la posición del cuerpo del otro; todo esto se cree que comprende al sistema de las neuronas espejo (87), que estarían involucradas en el reconocimiento y la comprensión de las acciones de otros, imitando o “reflejando” las acciones o comportamientos realizados por estos otros a medida que se activan, tanto por la ejecución como por la observación de las acciones (88).

Existen algunas evidencias que sugieren que los pacientes con TOC pueden mostrar un funcionamiento deficiente de la empatía, ya que se ha demostrado que muestran una imitación más pobre de las acciones de otros (89), un reconocimiento y procesamiento deficiente del movimiento y una percepción imperfecta de poses corporales que implican acciones. Parece haber una hipofuncionalidad en el proceso afectivo de la empatía, los pacientes son incapaces de experimentar afectivamente el pensamiento del otro sobre sí mismos y, en consecuencia, de adherirse subjetivamente a este pensamiento. Esto conduciría a una alteración en el proceso cognitivo de subjetivación, impactando en el *insight* emocional y consecuentemente en la aceptación de la enfermedad, por ello los pacientes reconocen lo absurdo de sus obsesiones, pero esa hipofuncionalidad hace que no estén convencidos de ello. Esta situación se encontraría en aquellos pacientes cuyos estados afectivos parecen tener prioridad sobre sus pensamientos racionales (90).

Cuando las capacidades empáticas están disminuidas parecen pertenecer a la estructura de los síntomas del TOC con fobia a la impulsión. Cuando las mismas son exageradas parecen ser un síntoma del TOC caracterizado por miedos obsesivos e inapropiados hacia otros individuos con rituales y compulsiones asociados. Finalmente, respecto a los aspectos cognitivos de la empatía, hay estudios que indican que los pacientes tienen una disminución de la capacidad para comprender las emociones de los demás, como también en baja la aptitud para compartir el afecto.

Metacognición

El fenómeno de la metacognición es fundamental para la conceptualización y el manejo del TOC (91). En términos de salud mental, se propone que la metacognición (92) puede ser un factor principal en el desarrollo y mantenimiento de varios trastornos psicológicos.

La importancia de los procesos metacognitivos, como la evaluación de pensamientos y creencias sobre el pensamiento, se enfatiza en la formación y prolongación de pensamientos intrusivos. Se ha descubierto que la con-



**En Argentina
existe sólo 1 quetiapina
con bioequivalencia**  **FDA**
U.S. Food and Drug Administration



MADE
IN 
CANADA

Kenantis

LA QUETIAPINA DE LEPETIT

PAMI IOMA



ciencia sobre los propios pensamientos y las valoraciones negativas sobre los pensamientos intrusivos predicen pensamientos obsesivos, mientras que los esfuerzos por controlar el pensamiento predicen la preocupación.

El modelo metacognitivo también destaca que los pacientes con TOC tienen creencias metacognitivas positivas sobre la necesidad de realizar rituales que mantengan y exacerben los síntomas obsesivo-compulsivos. Los pacientes con TOC también utilizan criterios internos inapropiados, como una “sensación sentida” o una “memoria perfecta”, para indicar cuándo dejar de neutralizar.

La teoría metacognitiva para el TOC, basada en el modelo de una S-REF, sugiere que las creencias sobre el pensamiento comprenden tres componentes metacognitivos:

- creencias sobre la importancia de los pensamientos,
- interpretación y perspectivas experienciales sobre esos pensamientos,
- creencias sobre la necesidad de controlar los pensamientos y afrontarlos.

La teoría S-REF postula que los procesos de la metacognición se vuelven desadaptativos en los trastornos psicopatológicos y dan como resultado un “síndrome cognitivo-atencional” (CAS). CAS es un estilo de pensamiento etiopatológico y de mantenimiento crucial para el TOC; se ha constatado que en el TOC son elevadas las creencias sobre la dificultad para controlar los pensamientos, el enfoque excesivo en el pensamiento, la baja confianza cognitiva, las creencias positivas sobre la preocupación y las creencias negativas preocupantes (95). Además, los pacientes con TOC usan el castigo, la preocupación, la reevaluación y el control social, con mucha frecuencia, como una estrategia para el control del pensamiento (96). Hay ciertas creencias metacognitivas (confianza y autoconciencia cognitivas) y estrategias de control del pensamiento (castigo y bajo control social) que no difirieron en las diferentes fases por la que se encuentra el TOC, tanto sintomático como remitido. Estas pequeñas metacogniciones pueden desempeñar un papel esencial en todas las etapas de la enfermedad, es decir, inicio, recuperación y recaída. Esto colabora como evidencia preliminar del posible papel que pueden tener ciertas metacogniciones como un marcador de rasgo y el estado de la respuesta cuando se realiza la terapia cognitiva y metacognitiva. El modelo S-REF se propuso para abordar la relación entre estas creencias metacognitivas (p. ej.: “no puedo controlar mis pensamientos”) y los trastornos afectivos (93), sugiriendo que las creencias metacognitivas aumentan la atención centrada en uno mismo, al tiempo que reducen la capacidad para el procesamiento de la información (94). Los resultados sugieren que la relación entre rasgos de sensibilidad a la ansiedad y los síntomas obsesivo-compulsivos, son parcialmente atribuibles al papel de la metacognición.

Insight

El *insight* con respecto al TOC generalmente se refiere a la exactitud de las creencias o la racionalidad respecto de las compulsiones influenciadas por las obsesiones. Se manifiesta principalmente cuando los individuos son conscientes de que sus obsesiones y compulsiones son síntomas del TOC. Los pacientes con TOC con poca percepción tienden a creer que sus creencias sobre el TOC son probables o totalmente ciertas. Aproximadamente entre el 13 % y el 36 % de los pacientes con TOC entran en esta categoría.

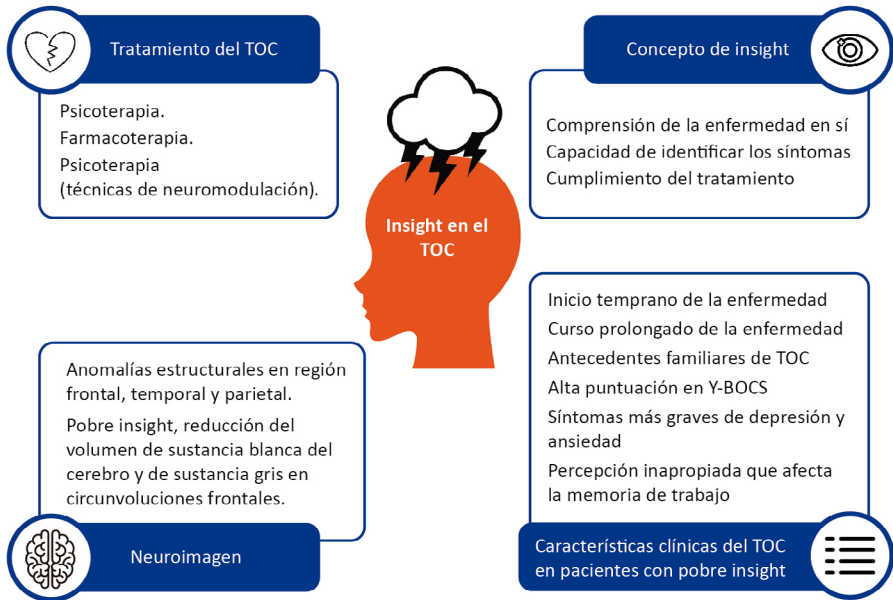
En un estudio de 431 pacientes con TOC, el 25 % tenía un *insight* bajo y el 5 % desconocía el absurdo de sus obsesiones (97); este y otros estudios han invalidado la hipótesis de que el *insight* está constitutivamente alterado en la esquizofrenia, pero conservado en otros trastornos psiquiátricos (98).

La disminución del *insight* impacta negativamente en la percepción psicológica y, por lo tanto, en el reconocimiento de la enfermedad mental (99). Desde que se incluyó el calificativo diagnóstico “con poca percepción” en el DSM-IV en 1994, se ha encontrado que entre el 5 % y el 45 % de los pacientes con TOC tienen poca percepción de los síntomas.

Aunque los manuales de clasificación establezcan que uno de los criterios de diagnóstico del TOC es que en algún momento la persona haya reconocido que las obsesiones o compulsiones que experimenta son “excesivas o irrazonables”, en la clínica no es de total aplicación. Algunas personas reconocen completamente que sus síntomas no tienen sentido, mientras que otras creen firmemente en la validez de sus obsesiones y compulsiones.

Por esta razón, el DSM-5 incluye distinciones en los niveles de percepción del TOC, que incluyen “percepción buena o regular”, “percepción deficiente” y “ausente/percepción delirante” (el paciente considera que los síntomas del TOC son completamente racionales y verdaderos). La falta de conocimiento se asoció con una mayor gravedad de los síntomas del TOC, más cronicidad, más comorbilidad y un pronóstico precario luego de años de seguimiento, independientemente del tratamiento, de la gravedad del TOC, de los síntomas depresivos, de la edad de inicio, de la comorbilidad y la cronicidad del TOC (100). El conocimiento deficiente se produce en todos los niveles de gravedad del TOC y parece ser un fenómeno independiente que predice un resultado deficiente para el paciente (*ver Figura 3*).

Figura 3. Descubrimiento general del efecto *insight* en el TOC (Adaptado de Yuequi, H., et al., 2023).



Experiencia emocional

Una característica de los pacientes con TOC es tener una mayor reactividad emocional y una pobre capacidad de regulación de las emociones. Según estudios de neuroimágenes, estos pacientes TOC muestran una reactividad alterada a los estímulos emocionales en contextos no sociales. Los estudios sugieren que los pacientes con TOC tienden a experimentar más culpa en respuesta a estímulos que evocan emociones mostrando un procesamiento neuronal alterado de tales estímulos (101). Además, muchos estudios indican que los pacientes con TOC emplean habilidades de regulación de las emociones más desadaptativas y que estos efectos parecen ser, en gran medida, independientes de los niveles de ansiedad y depresión comórbidos.

Los déficits cognitivos sociales que se encontraron pueden explicar en parte por qué los pacientes con TOC experimentan una calidad de vida tan pobre en los dominios sociales.

Investigar el comportamiento social interactivo en el TOC desde una perspectiva neuropsiquiátrica cognitiva sigue siendo un esfuerzo esencial, ya que puede avanzar de manera importante en nuestra comprensión de la sintomatología y los trastornos de la vida diaria en este complejo y oneroso trastorno.

Rumiación

La rumiación es una forma de pensamiento negativo, repetitivo e intrusivo que, en el TOC, se centra en preocupación por los errores percibidos, las pérdidas, los desaires, las acciones tomadas o no tomadas, las oportunidades perdidas para siempre. Los sentimientos asociados con la rumia obsesiva son la culpa, el arrepentimiento, la ira y la envidia.

Si bien los autores acuerdan, en general, en la descripción del proceso rumiativo, hay diferencias teóricas respecto de la función que cumpliría el mecanismo. Dependiendo del modelo teórico se plantea la rumiación como una estrategia fallida de control de las emociones, como un mecanismo desadaptativo de resolución de problemas, o bien, como un mecanismo que surge entre la discrepancia del estado actual y del deseado.

Hayes (1996) propone el constructo *evitación experiencial*, definiéndolo como la tendencia a evitar las experiencias privadas de tono negativo para el individuo. Esta estrategia resulta altamente perjudicial, ya que impide responder de modo eficaz a los estímulos aversivos, teniendo un efecto paradójico, dado que no solo no se resuelven los problemas, sino que las conductas evitadas aumentan (102, 103). Este modelo se complementaría con el proceso rumiativo, ya que la rumiación facilitaría la evitación de ciertos pensamientos y emociones o experiencias privadas, en términos conductuales. Es decir, el individuo, en lugar de experimentar la situación aversiva y resolverla, rumia. De esta forma es que a la rumiación se la ha relacionado con la dificultad para resolver problemas. El carácter disfuncional de la rumiación implica la improductividad en la resolución de problemas, las predicciones negativas acerca del futuro, la interrupción del procesamiento para la resolución de problemas interpersonales, la interferencia del afrontamiento activo, el mantenimiento y la potenciación de los estresores negativos, el incremento de sintomatología depresiva o disfórica, y la alteración social que este proceso conlleva, evidencian el carácter desadaptativo de este mecanismo de regulación emocional. Consecuentemente, varios abordajes cognitivo-conductuales la toman como un blanco de intervención prioritario. De esta manera, la investigación psicopatológica, por su parte, indaga acerca de los procesos básicos que subyacen a todos estos mecanismos, de modo de eventualmente contribuir a la mayor eficacia y eficiencia de las intervenciones psicológicas (104).

La presencia de una excesiva rumia e indecisión ha motivado la visión del TOC como un trastorno de la toma de decisiones. Si bien la mayoría de los estudios se han centrado en los aspectos cognitivos “fríos” de la toma de decisiones, se ha ampliado la comprensión actual del TOC al

caracterizar las anomalías asociadas con la toma de decisiones afectivas o “calientes”. Estos hallazgos podrían conducir a una mejor comprensión del papel de los procesos afectivos en el comportamiento de toma de decisiones de las personas con TOC. Los estudios futuros podrían arrojar luz adicional, al evaluar a los pacientes con TOC utilizando tareas en las que el componente afectivo tiene más relevancia, como la toma de decisiones sociales (105).

Comorbilidades

Se sabe que el TOC y los síntomas obsesivo-compulsivos (OC) son altamente comórbidos con esquizofrenia y trastorno bipolar (TBP). Los síntomas OC son frecuentes y, a menudo, clínicamente conspicuos en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia y, por lo tanto, con frecuencia plantean desafíos de diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes jóvenes de primer contacto asistencial. Los fenómenos de tipo OC han sido descritos en la esquizofrenia desde Kraepelin y Bleuler; en sus descripciones del TOC, ambos enfatizaron que este diagnóstico requirió la exclusión de la esquizofrenia y la enfermedad maníaco-depresiva.

La verdadera obsesión fue considerada, hace más de medio siglo, esencial para la noción de TOC, contrariamente a los síntomas de tipo obsesivo-compulsivo con “falta de resistencia” en la esquizofrenia o en los trastornos orgánicos (106). El TOC y el TOC comórbido influyen en el curso de la esquizofrenia y el TBP (107). Algunos de los fundadores de la psiquiatría moderna (Westphal, Mayer-Gross, Bleuler) identificaron claramente el TOC en la esquizofrenia y lo consideraron una característica de las fases prodrómicas o activas del trastorno, pero inicialmente pensaban que solo se producían en una minoría de pacientes con esquizofrenia (1 %-3,5 %) y consideraron que era un factor protector de la enfermedad (108). Sin embargo, al informarse la alta prevalencia de TOC en pacientes con esquizofrenia, se propuso el término “trastorno esquizo-obsesivo” (109), con la finalidad de llamar la atención sobre aquellos pacientes esquizofrénicos con un TOC clínicamente significativo (110).

Durante el siglo XX, se ha sugerido repetidamente que hay un subgrupo de pacientes con TOC que tienen una estrecha relación con la esquizofrenia, Gross y col. (111) encontraron que muchos pacientes con un curso crónico de TOC presentaban síntomas básicos esquizofrénicos, como la inserción del pensamiento y las dificultades en la discriminación de modalidades intencionales (la inseguridad de si un contenido de pensamiento es un recuerdo o es una fantasía) como parte de la sintomatología

obsesivo-compulsiva. También hay algunas pruebas que sugieren que el diagnóstico de TOC puede estar asociado con un riesgo elevado para el desarrollo posterior de psicosis como también de un TBP. Durante las últimas tres décadas se informaron tasas de prevalencia de síntomas OC clínicamente significativas en pacientes esquizofrénicos del 12 % al 30 % (112). Por lo tanto, la co-ocurrencia de TOC y trastornos psicóticos es un problema común, acrecentando más el interés en la investigación durante la última década (113).

Los análisis longitudinales mostraron que los individuos diagnosticados por primera vez con TOC tenían un riesgo 3 veces mayor de recibir un diagnóstico posterior de esquizofrenia en comparación con individuos sin TOC, durante el período de seguimiento. Del mismo modo, cuando se estudiaron las tasas de TOC en trastornos psicóticos primarios los pacientes diagnosticados por primera vez con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo tenían un riesgo cinco y siete veces mayor de recibir un diagnóstico posterior de TOC, respectivamente, en comparación con individuos sin esquizofrenia (114). Los familiares de pacientes con trastorno esquizo-obsesivo y esquizofrenia, tienen un mayor riesgo de trastornos del espectro esquizofrénico (7,5 %-9,4 %) vs. controles en la comunidad (0,75%), comparables con el riesgo medio de esquizofrenia en parientes de primer grado en estudios familiares de esquizofrenia (6%-9%) (115).

El TOC y el TBP son altamente comórbidos entre sí no estando claro si esta alta comorbilidad representa la aparición frecuente de dos enfermedades independientes o si representa la aparición de síntomas de un tipo (p. ej.: síntomas de TOC) en una enfermedad diferente (es decir, TBP). Un estudio del registro multigeneracional sueco encontró que en personas con TBP el riesgo de un diagnóstico posterior de TOC era aproximadamente 1,2 veces mayor, con un tiempo medio entre diagnósticos de 1,1 años. Estudios de pacientes con TOC/TOC-TBP han demostrado una carga familiar para los trastornos del estado de ánimo (116), así como una mayor carga familiar para el TOC (117, 118). Existe una alta tasa de comorbilidad entre el TOC y la depresión, con más del 70 % de las personas con un diagnóstico primario de TOC que experimentan un trastorno del estado de ánimo durante su vida (61 % TDM) (119). Debido al riesgo de empeoramiento del TBP a través de la manía/hipomanía, inducida por inhibidores de la recaptación de serotonina, los antidepresivos solo deben usarse en una minoría de casos de TOC refractario. Como la depresión se asocia con deterioros amplios del FE (120), se argumenta que los déficits del FE en individuos con TOC estarían ocasionados por la depresión concurrente más que por el TOC *per se* (121) y, en estos cuadros, los síntomas

obsesivo-compulsivos serían las manifestaciones secundarias del episodio depresivo (o también maníaco) del estado de ánimo.

Además de causar alteraciones clínicas importantes el TOC y la disminución del funcionamiento social en la esquizofrenia, debe agregarse el impacto negativo, posible, por los déficits cognitivos (122). Al comparar a los esquizofrénicos con y sin TOC comórbido, se observó que aquellos con TOC tienen disminuida la rapidez de procesamiento, la fluidez verbal, la flexibilidad cognitiva y el FE (123). No estando aún bien aclarada la demarcación del TOC de los trastornos del espectro de la esquizofrenia (esquizofrenia, otras psicosis no afectivas y el trastorno de personalidad esquizotípica) (124), la diferencia en las funciones cognitivas indica que los esquizofrénicos con TOC pueden ser un subtipo de esquizofrenia y por lo tanto necesitaría ser diferenciado de otros subtipos. A partir de algunos estudios se ha considerado que, en los pacientes esquizofrénicos con TOC, este último pareciera ser inducido por los antipsicóticos, particularmente por clozapina (125, 126). Ante estas informaciones es necesario aclarar que el TOC en la esquizofrenia no parece que fuera consecuencia del tratamiento antipsicótico, ya que un 65 % de los esquizofrénicos desarrollaron el TOC antes del uso antipsicótico (127).

Para comprender la psicopatología del TOC y para poder colaborar en su mejoría, es sustancial conocer las deficiencias en su cognición y, al saberlas, poder actuar con las intervenciones terapéuticas más adecuadas para mejorar al paciente y disponerlo a una convivencia consigo y con los demás más aliviada y mejor dispuesta para encarar la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cassinelli, B. *Historia de la locura*. Iberia - Joaquín Gil Editor. Barcelona, 1942.
2. Borges, J. L. "El Bastón de Laca", en La Cifra, Sudamericana, Buenos Aires, 2016.
3. Huertas, R. *Las obsesiones antes de Freud*. Historias, Ciencias e Saúde, Rio de Janeiro; 2013, 20(2):653-673.
4. Sauri, J. *Las obsesiones*. Ed. Nueva Visión, Buenos Aires, 1983.
5. Burton, R. *Anatomía de la Melancolía*. Segunda Edición. Colección Austral, Espasa Calpe, Buenos Aires, 1947.
6. <https://archive.org/details/burton-r.-anatomia-de-la-melancolia.-vol.-1-1997/mode/2up>
7. Kierkegaard, S. *Diario íntimo*. Santiago Rueda Editor, Buenos Aires, 1955.
8. Boticario Galavís, M. J. *Actividad cognitiva y trastorno obsesivo compulsivo*. Tesis. U. Complutense, Madrid, 2016.
9. Esquirol, J-E., Haslam, J., Pinel, P., Reil, J. *El nacimiento de la Psiquiatría*. Polemos, Buenos Aires, 2012.
10. Angst, J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res*, 2002, 57 (1):5-13. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00328-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00328-6).
11. Guislain, J. *Lecciones orales sobre las frenopatías o Tratado teórico y práctico de las enfermedades mentales*. Versión española de M. Carreras Sanchis y J. Torres Fabregat. Tomo Primero, Imprenta de Enrique Teodorc, Madrid, 1881.
12. Bumke, O. *Tratado de las Enfermedades Mentales*. Seix, Barcelona, 1924.
13. Coryell, W. Obsessive-compulsive disorder and primary unipolar depression. Comparisons of background, family history, course, and mortality. *J Nerv Ment Dis*. 1981 Apr; 169(4):220-4. <https://doi.org/10.1097/00005053-198104000-00003>.
14. Fullana, M. A., Abramovitch, A. et al. Diagnostic biomarkers for obsessive-compulsive disorder: ¿A reasonable quest or ignis fatuus? *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 118: 504-513. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.008>.
15. Szechtman, H., Harvey, B. H. et al. The Psychopharmacology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Preclinical Roadmap. *Pharmacological Review*, 2020, 72: 80-151. <https://doi.org/10.1124/pr.119.017772>.
16. Goncalves, O. F., Carvalho, S. et al. Cognitive and emotional impairments in obsessive-compulsive disorder: Evidence from functional brain alterations. *Porto Biod Journal*, 2016, 1 (3): 92-105. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.07.005>.
17. Ruscio, A. M., Stein, D. J. et al. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*, 2010;15:53-63.
18. Stein, D. J., Costa, D. L. et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>.
19. Pauls, D. L., Abramovitch, A. et al. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(6):410-424. <https://doi.org/10.1038/nrn3746>.
20. Nakao, T., Kanba, S. Pathophysiology and treatment of hoarding disorder. *Psych Clin Neurosciences*, 2019, 73:370-375. <https://doi.org/10.1111/pcn.12853>.
21. Hollander, E., Wong, C. M. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*, 1995, 56 (Suppl 4) :3-6; discussion 53-55. PMID:7713863.
22. Stein, D. J., Kogan, C. S. et al. The classification of obsessive-compulsive and related disorders in the ICD-11. *J Affect Disord*, 2016. 190:663-674. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.061>.

23. Okada, K., Nakao, T. et al. Biological heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric study based on dimensional assessment. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 69 (7): 411-421. <https://doi.org/10.1111/pcn.12269>.
24. Reed, G. M., First, M. B. et al. Innovaciones y cambios en la clasificación de los trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo de la ICD-11. *World Psychiatry*, 2019, (en español) 17(1):3-19.
25. Grant, J. E., Chamberlain, S. R. Trichotillomania. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(9):868-874. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15111432>.
26. International Classification of Disease, Chapter 6, Mental behavioural or neurodevelopmental disorders. Obsessive-compulsive or related disorders (BlockL1-6B2). ICD 11 MMS-2018, pp:43-47.
27. Pauls, D. L., Abramovitch, A. et al. Obsessive-compulsive disorder:an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15:410-424. <https://doi.org/10.1038/nrn3746>.
28. Lochner, C., Chamberlain, S. R. et al. Altered cognitive response to serotonin challenge as a candidate endophenotype for obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233 (5): 883-891. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4172-y>.
29. Li, B., Sun, J., Li, H. et al. Neuropsychological study of patients with obsessive-compulsive disorder and their parents in China: searching for potential endophenotypes. *Neuroscience Bulletin*, 2012, 28 (5):475-482. <https://doi.org/10.1007/s12264-012-1262-2>.
30. Ozcan, H., Ozer, S., Yagcioglu, S. Neuropsychological, electrophysiological and neurological impairments in patients with obsessive compulsive disorder, their healthy siblings and healthy controls: Identifying potential endophenotype(s). *Psychiatry Res*, 2016, 30, 240:110-117. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.013>.
31. Benzina, N., Mallet, L. et al. Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Cur Psych Reports*, Current Medicine Group, 2016, 18(9):80. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0720-3>.
32. Fineberga, N. A., Hollander, E. et al. Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: a position statement by the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 2020, 35 (4): 174-193. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000031>.
33. van den Hout, M., Kindt, M. Repeated checking causes memory distrust. *Behav Res Ther*, 2003, 41 (3): 301-316. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(02\)00012-8](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(02)00012-8).
34. Deckersbach, T., Otto, M. W. et al. The Relationship between Semantic Organization and Memory in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychotherapy Psychosomatics*, 2000, 69 (2): 101-107. <https://doi.org/10.2307/48510573>.
35. Jaafari, N., Frasca, M. et al. Forgetting what you have checked: a link between working memory impairment and checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*, 2013, 28: 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.07.001>.
36. van der Wee, N. J., Ramsey, N. F. et al. Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage*. 2003, 20 (4):2271-2280. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.05.001>.
37. Bragdon, L. B., Gibb, B. E. et al. Does neuropsychological performance in OCD relate to different symptoms? A meta-analysis comparing the symmetry and obsessing dimensions. *Depress Anxiety*, 2018,35:761-774.
38. Prats, L. M., Fracchia, C. S. et al. Predictores Socioambientales e Individuales del Desempeño en una Tarea Atencional con Demandas de Alerta, Orientación y Control en Niños de Edad Preescolar. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 2012, 4: 19-31.
39. Petersen, S. E., Posner, M. I. The attention system of the human brain:20 years after. *Annual review of neuroscience*, 2012, 35:73-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>.

40. De Geus, E., Denys, D. et al. Attention and cognition in patients with obsessive compulsive disorder. *Psych Chin Neurosciences*, 2007, 61(0):45-33. <https://doi.org/10.1111/1.1440-1819.2007.01609.4>
41. Rajender, G., Bhatta, M. S. et al. Study of neurocognitive endophenotypes in drug naive obsessive compulsive disorder patients, their first degree relatives and healthy controls. *Acta Psych Scand*, 2011, 124(2):152-156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01733.x>.
42. Vaghi, M. M., Vertes, P. E. et al. Specific Prontostriata Circuits tor Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity: *Biol Psychiatry*, 2017, 81 (8): 708-717. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.009>.
43. Snyder, H. R., Kaiser, R. H., Warren, S. L., Heller, W. Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis. *Clin Psychol Sci*. 2015 Mar;3(2):301-330. <https://doi.org/10.1177/2167702614534210>. PMID: 25755918; PMCID: PMC4351670.
44. Ozcan, H., Ozer, S., Yagcioglu, S. Neuropsychological, electrophysiological and neurological impairments in patients with obsessive compulsive disorder, their healthy siblings and healthy controls: Identifying potential endophenotype(s). *Psychiatry Res*, 2016. 240:110-117. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.013>
45. Andrés, S., Lázaro L. et al. Changes in cognitive dysfunction in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder after treatment. *J Psychiatr Res*, 42: 507-514. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.04.004>.
46. Abramovitch, A., Anholt, G. et al. Meta-Analysis of Intelligence Quotient (IQ) in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychol Rev*, 2018. 28: 111-120. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9358-0>.
47. Grisham, J. R., Anderson, T. M. et al. Childhood neuropsychological deficits associated with adult obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 2009, 195:138-141. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp108.056812>.
48. Grisham, J. R., Anderson, T. M. et al. Childhood neuropsychologica defcits associated with adult obsessive-compulsive disorder. *Br Psychiatry*: 2009, 195:138-141. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp108.056812>.
49. Teixeira Bernardes, E., Cappi, C. et al. Cognitive performance in children and adolescents at high-risk for obsessive-compulsive disorder. *BNC Psychiatry*, 2020, 20,380. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02751-5>.
50. Kuelz, A. K., Hohagen, F., Voderholzer, U. J. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol*, 2004, 65(3):185-236. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2003.07.007>. PMID: 14757309.
51. Del Casale, A., Rapinesi, C. et al. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: an activation likelihood estimate meta-analysis of fMRI studies. *World J Biol Psychiatry*, 2015: 1-16. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1102323>.
52. Jacoby, R. J., Abramowitz, J. S. Inhibitory learning approaches to exposure therapy: A critical review and translation to obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev*. 2016 Nov; 49:28-40. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.07.001>. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27521505.
53. Dajani, D. R., Uddin, L. Q. Demystifying cognitive flexibility: implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci*, 2015, 38:571-578. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003>
54. Zetsche, U., Rief, W. et al. Cognitive deficits area matter of emotional context: inflexible strategy use mediates context-specific learning impairments in OCD. *Cogn Emot*, 2015, 29(2): 360-371. <https://doi.org/10.1080/02699931.2014.911144>.
55. van Velzen, L. S., Vriend, C. et al. Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. *Front Hum Neurosci*, 2014, 11(8):419. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00419>.
56. Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J. Processing impairments in OCD: it is more than inhibition *Behav Res Ther*. 2008 Jun;46(6):689-700. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.02.006>.

57. Bohne, A., Keuthen, N. J., Tuschen-Caffier, B., Wilhelm, S. Cognitive inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther.* 2005 Jul;43(7):923-42. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.06.014>.
58. Morein-Zamir, S., Pappmeyer, M. et al. Punishment promotes response control deficits in obsessive-compulsive disorder: evidence from a motivational go/no-go task. *Psychol Med*, 2013, 43: 39-400.
59. van Velzen, L. S., Vriend, C. et al. Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. *Front Hum Neurosci*, 2014,8:419. doi.org/10.3389/fnhum.2014.00419.
60. Bouvard, M., Fournet, N., et al. Intrusive Thoughts and Executive Functions in Obsessive Compulsive Disorder. *J Behavioral Brain Science*, 2018,8,399-414, <https://doi.org/10.4236/jbbs.2018.87025>.
61. Boedhoe, P., Schmaal, L. et al. ENIGMA OCD Working Group. Cortical Abnormalities Associated with Pediatric and Adult Obsessive-Compulsive Disorder: Findings from the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group. *Am J Psychiatry*, 2018,175(5):453-462. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050485>.
62. van den Heuvel, O. A., Boedhoe, P. S. W. et al. ENIGMA-OCD working group. An overview of the first 5 years of the ENIGMA obsessive-compulsive disorder working group: The power of worldwide collaboration. *Hum Brain Mapp.* 2020 Mar 10. <https://doi.org/10.1002/hbm.24972>. Epub ahead of print. PMID: 32154629.
63. Boedhoe, P. S. W., Schmaal, L. et al. Distinct Subcortical Volume Alterations in Pediatric and Adult OCD: A Worldwide Meta-and Mega-Analysis. *Am J Psychiatry*, 2017,174(1):60-69. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020201>
64. Kong, X. Z., Boedhoe, P. S. W. et al. Mapping cortical and subcortical asymmetry in obsessive-compulsive disorder: Findings from the ENIGMA consortium. *Biological Psychiatry*, 2019, S0006-3223(19)31292-2. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.022>
65. Jansen, M., Overgaauw, S. et al. Social Cognition and Obsessive-Compulsive Disorder: A Review of Subdomains of Social Functioning. *Front Psychiatry*, 2020,11:118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00118>
66. Riesel, A. The erring brain: error-related negativity as an endophenotype for OCD-a review and meta-analysis. *Psychophys*, 2019,56(4): e13348. <https://doi.org/10.1111/psyp.13348>
67. Kurtz, M. M., Richardson, C. L. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull*, 2012,38(5):1092-1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr036>
68. Bhikram, T., Abi-Jaoude, E. et al. OCD: obsessive-compulsive disgust? The role disgust obsessive-compulsive Disord. *J Psychiatry Neurosci*, 2017,42(5):300-306. <https://doi.org/10.1503/jpn.160079>
69. Surcinelli, P., Codispoti, M. et al. Facial emotion recognition in trait anxiety. *J Anxiety Disord*, 2006, 20: 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2004.11.010>
70. McGlade, N., Behan, C. et al. Mental state decoding vs mental state reasoning as a mediator between cognitive and social function in psychosis. *Br J Psychiatry*, 2008, 193:77-78. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.044198>
71. Misir, E., Bora, E. et al. Relationship between social-cognitive and social-perceptual aspects of theory of mind and neurocognitive deficits, insight level and schizotypal traits in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*, 2018, 83: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.02.008>
72. Marton, T., Samuels, J., et al. Validating a dimension of doubt in decision-making: A proposed endophenotype for obsessive-compulsive disorder. *PLoS ONE*, 2019, 14(6): e0218182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218182>
73. Samuels, J., O., Bienvenu, J. et al. An investigation of doubt in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 2017, 75,117-124. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.03.004>
74. Sachdev, P. S., Malhi, G. S. Obsessive-compulsive behaviour: a disorder of decision-making. *Aust NZJ Psychiatry*. 2005 Sep;39(9):757-63 <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01680.x> PMID:16168033.

75. Kepecs, A. Decisions, decisions... *Nature*, 2009, 458, 835. <https://doi.org/10.1038/458835a>
76. Toffolo, M. B. J., van den Hout, M. A. et al. Patients with Obsessive-Compulsive Disorder Check Excessively in Response to Mild Uncertainty. *Behavior Therapy*, 2016, 47(4):550-559. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2016.04.002>
77. Fradkin, I., Ludwig, C., Eldar, E., Huppert, J. D. Doubting what you already know: Uncertainty regarding state transitions is associated with obsessive compulsive symptoms. *PLoS Comput Biol*, 2020, 16(2): e1007634. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007634>
78. Vaghi, M. M., Luyckx, E. et al. Compulsivity Reveals a Novel Dissociation between Action and Confidence. *Neuron*, 2017, 96 (2):348-354. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.006>
79. Hermans, D., Engelen, U. et al. Cognitive confidence in obsessive-compulsive disorder: Distrusting perception, attention and memory. *Behaviour Research and Therapy*, 2008, 46:98-113. pmid:18076865
80. Fradkin, I., Strauss, A. Y. et al. Rigidly Applied Rules? Revisiting Inflexibility in Obsessive Compulsive Disorder Using Multilevel Meta-Analysis. *Clin Psychol Science*, 2018, 6 (4): 481-505. <https://doi.org/10.1177/2167702618756069>
81. Fradkin, I., Adams, R. A. et al. Searching for an anchor in an unpredictable world: A computational model of obsessive compulsive disorder. *Psychological Review*, 2020, 127(5):672-699. <https://doi.org/10.1037/rev0000188>
82. Pushkarskaya, H., Tolin, D. et al. VValue-based decision making under uncertainty in hoarding and obsessive-compulsive disorders. *Psych Res*, 2017, 258:305-315. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.058>
83. Frost, R. O., Shows, D. L. The nature and measurement of compulsive indecisiveness. *Behav Res Ther*. 1993 Sep;31(7):683-92. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(93\)90121-a](https://doi.org/10.1016/0005-7967(93)90121-a)
84. Tolin, D. F., Stevens, M. C. et al. Neural mechanisms of decision making in hoarding disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69 (8):832-841. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1980>
85. Nestadt, G., Kamath, H. et al. Doubt and the decision-making process in obsessive-compulsive disorder. *Medical hypotheses*, 2016, 96,1-4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.09.010>
86. Gelhaus, P. The desired moral attitude of the physician:(I) empathy. *Med Health Care Philos*, 2012 15 (2):103-113. <https://doi.org/10.1007/s11019-011-9366-4>
87. Green, M. K., Horan, W. P. Lee, J. Social cognition in schizophrenia, *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(10):620-631. <https://doi.org/10.1038/nrn4005>
88. Nrouros, E., Bozikas, V. P. et al. Emotional perception and theory of mind in first episode psychosis: the role of obsessive-compulsive symptomatology. *Psychiatry Res*, 2014, 220: 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.058>
89. Rounis, E., Banca, P. et al. Deficits in limb praxis in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2016, 28:232-235. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15090233>
90. de Haan, S., Rietveld, E. et al. The phenomenology of deep brain stimulation-induced changes in OCD: an inactive affordance-based model. *Front Human Neurosc*, 2013, 7, 653. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00653>
91. Meraj, M. B., Singh, S. et al. Metacognitions in Symptomatic and Remitted Patients with Obsessive Compulsive Disorder: Preliminary Evidence for Metacognitive State and Trait Markers. *Indian J Psychol Med*, 2020. <https://doi.org/10.1177/0253717620975295>
92. Wells, A. Meta-Cognition and Worry: A Cognitive Model of Generalized Anxiety Disorder. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 1995, 23(3):301-320. <https://doi.org/10.1017/S1352465800015897>
93. Wells, A., Carter, K. et al. Further tests of a cognitive model of generalized anxiety disorder: Metacognitions and worry in GAD, panic disorder, social phobia, depression, and nonpatients. *Beh Therapy*, 2001, 32(1):85-102. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(01\)80045-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(01)80045-9)

94. Willam, P., Wella, A. et al. Does meta-cognition or responsibility predict obsessive-compulsive symptoms: A test of metacognitive model. *Clin Psychol Psychother*, 2004, 11(2):137-144. <https://doi.org/10.1002/cpp.402>
95. Grøtte, T., Solem, S., Vogel, P. A. et al. Metacognition, Responsibility and Perfectionism in Obsessive-Compulsive Disorder. *Cogn Ther Res*, 2015,39:41-50. <https://doi.org/10.1007/s10608-014-9635-7>
96. Moore, E. L., Abramowitz, J. S. The cognitive mediation of thought-control strategies. *Behav Res Therapy*, 2007, 45 (8): 1949-1955. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.09.013>
97. Foa, E. B., Kozak, M. J. et al. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 1995,152(1):90-96. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.1.90>
98. Jakubovski, E., Pittenger, C. et al. Dimensional correlates of poor insight in obsessive-compulsive disorder. *Progr Neuro-psychopharm Biol Psychiatry*, 201 35 (7):1677-1681. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.05.012>
99. Thirioux, B., Harika-Germaneau, G. et al. The Relation Between Empathy and Insight in Psychiatric Disorders: Phenomenological, Etiological, and Neuro-Functional Mechanisms. *Front Psychiatry*, 2020, 10,966. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00966>
100. Visser, H., van Megen, H. et al. The impact of poor insight on the course of Obsessive-Compulsive Disorder in patients receiving naturalistic treatment. *J Obsessive-Compulsive Related Disorders*, 2017,13,42-48. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2017.03.003>
101. Fontenelle, L. F., Frydman, I. et al. Decoding moral emotions in obsessive-compulsive disorder. *Neuro Image Clin*, 2018, 19:82-89. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.002>
102. Hayes, S. C. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave behavioral and cognitive therapies. *Behavior Therapies*, 2004, 35:639-665. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(04\)80013-3](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(04)80013-3)
103. Wenzlaff, R. M., Wegner, D. M. Through Suppression. *Annu Rev Psychol*, 2000; 51:59-91. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.51.1.59>
104. De Rosa, L., Keegan, E. Rumiación: Consideraciones Teórico Clínicas. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, 2018, Vol. XXVII N°1, 36-43. <https://doi.org/10.24205/03276716.2017.1032>
105. Silva Moreira, P., Macoveanu, J. et al. Altered response to risk? decisions and reward in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psiquiatría Neurosci*. 2020 1 de marzo; 45 (2): 98-107. <https://doi.org/10.150jpn.180226>
106. Mayer Gross, W., Slater, B., Roth, M. *Psiquiatría Clínica*, Paidós, Buenos Aires, 1974.
107. Cederlof, M., Lichtenstein, P. et al. Obsessive Compulsive Disorder, Psychosis, and Bipolarity: A Longitudinal Cohort and Multigenerational Family Study, *Schizophr Bull*, 2015, 41 (5): 1076-1083. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu169>
108. Sharma, L. P. & Reddy, Y. (2019). Obsessive-compulsive disorder comorbid with schizophrenia and bipolar disorder. *Indian journal of psychiatry*, 61(Suppl 1), S140-S148. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_527_18
109. Fenton, W. S., McGlashan, T. H. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1986, 143(4):437-441. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.4.437>
110. Hollander, E., Rosen, J. OC Spectrum Disorders: The Impulsive and Schizo-Obsessive Clusters. *CNS Spectrums*, 1999, 4(S3): 16-21. <https://doi.org/10.1017/S1092852900007379>
111. Gross, G., Huber, G. et al. Schizophrenie und endogene zwangskrankheit. *Nervenheilkunde*, 1988, 7:113-118.
112. Swets, M., Dekker, J. et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a metaanalysis and meta-regression exploring prevalence rates. *Schizophr Res*, 2014, 152:458-468. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.033>

113. Cederlof, M., Lichtenstein, P. et al. Obsessive-compulsive disorder, psychosis, and bipolarity: a longitudinal cohort and multigenerational family study. *Schizophr Bull*, 2015, 41 (5):1076-1083. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu169>
114. Kim, S. W., Jeong, B. O. et al. Associations of obsessive-compulsive symptoms with clinical and neurocognitive features in schizophrenia according to stage of illness. *Psychiatry Res*, 2015, 226(1):368-375. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.01.02>
115. Sullivan, P. F., Kendler, K. S. et al. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(12):1187-1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
116. Amerio, A., Tonna, M. et al. Heredity in comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder patients. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2015, 27(5): 307-310. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215123>
117. Shashidhara, M., Sushma, B. R. et al. Comorbid obsessive compulsive disorder in patients with bipolar-I disorder. *J Affect Disord*, 2015, 174:367-371. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.019>
118. Amerio, A., Stubbs, B., Odone, A. et al. The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 2015, 186:99-109.
119. Brown, T. A., Campbell, L. A. et al. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnormal Psychology*, 2001, 110: 585-599. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.110.4.585>
120. Basso, M. R., Bornstein, R. A. et al. Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsych Neuropsychol Behav Neurol*, 2001, 14(4): 241-245. PMID:11725218.
121. Snyder, H. R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*, 2013, 139(1): 81-132. <https://doi.org/10.1037/a0028727>
122. Frías, A., Palma, C. et al. Psychopathology and quality of life among patients with comorbidity between schizophrenia spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder: no evidence for a “schizo-obsessive” subtype. *Comprehensive Psychiatry*, 2014, 55 (5): 1165-1173. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.03.016>
123. Schirmbeck, F., Swets, M. & GROUP investigators. Obsessive-compulsive symptoms and overall psychopathology in psychotic disorders: longitudinal assessment of patients and siblings. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*, 2018, 268(3): 279-289. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0751-0>
124. Rasmussen, A. R., Nordgaard, J., Parnas, J. Schizophrenia spectrum psychopathology in obsessive-compulsive disorder: an empirical study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01022-z>
125. Schirmbeck, F., Zink, M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors. *Front Pharmacol*. 2013 Aug 9; 4:99. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00099>
126. Sahoo, S., Grover, S., Nehra, R. Comparison of neurocognitive domains in patients with schizophrenia with and without co-morbid obsessive compulsive disorder. *Schizophr Research*, 2018, 201:151-158. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.029>
127. Devi, S., Rao, N. P. et al. Prevalence and clinical correlates of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 2015, 56:141-148. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.09>



CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS