



Evaluación de la actividad cortical cerebral, mediante resonancia magnética funcional, de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo

RESUMEN

Introducción: el trastorno obsesivo compulsivo es una afección neuropsiquiátrica donde los pacientes son asaltados por pensamientos involuntarios que les provocan temor o culpa y desencadenan acciones rituales con las que intentan disminuir su ansiedad. La resonancia magnética funcional puede ser una herramienta fundamental para el estudio de estos pacientes.

Objetivo: evaluar la actividad neuronal con resonancia magnética funcional en sujetos sanos y en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.

Material y métodos: se realizó estudio transversal y comparativo en 10 pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y en 10 sujetos sanos como control. Todos fueron evaluados previamente por psiquiatría y posteriormente sometidos a resonancia magnética funcional para evaluar la actividad neuronal ante estímulos visuales.

Resultados: en estado neutral los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, comparados con los controles sanos, tuvieron mayor actividad cortical orbitofrontal; igual actividad en el sistema límbico y en el lóbulo temporal y menor actividad en los ganglios basales y el cíngulo. La estimulación visual con imágenes para desencadenar obsesión en los pacientes enfermos demostró menor actividad cortical orbitofrontal, temporal, del cíngulo y sistema límbico, pero con incremento de la actividad en los ganglios basales comparados con los controles sanos.

Conclusiones: los ganglios basales están íntimamente relacionados con la neurobiología de la etiopatogenia de la enfermedad pues el incremento de su actividad desencadena ansiedad, pánico y miedo. La resonancia magnética funcional es una herramienta útil y eficaz para la evaluación de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo ya que muestra la localización exacta de la actividad neuronal dada su alta resolución espacial.

Palabras clave: trastorno obsesivo compulsivo, resonancia magnética funcional.

Evaluation of brain stem activity by functional magnetic resonance, in patients with obsessive-compulsive disorder

ABSTRACT

Introduction: Obsessive-compulsive disorder is a neuropsychiatric entity where patients are overcome by involuntary thoughts that produce feel-

Reyes-Vaca JG¹
Sauceda-Nava R²
Escalante Padrón FJ³
Alejo Galarza GJ⁴
Rivera-Ramírez NM⁵

¹Médico Neurorradiólogo y Jefe del Departamento de Radiología e Imagen.

²Médico Residente en la Especialidad de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

³Médico Neonatólogo y Jefe del Departamento de Neonatología.

⁴Médico Psiquiatra adscrito al Departamento de Psiquiatría.

⁵Médico residente de cuarto año de Psiquiatría. Unidad de Resonancia Magnética e Imagenología Integral del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Av. Venustiano Carranza No. 2395, Zona Universitaria, 78290, San Luis Potosí, S.L.P. México.

Recibido: 16 de octubre 2015

Aceptado: 26 de octubre 2015

Correspondencia: Jorge Guillermo-Reyes Vaca
memoreyesvaca@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Reyes-Vaca JG, Saucedo-Nava R, Escalante Padrón FJ, Alejo Galarza GJ, Rivera-Ramírez NM. Evaluación de la actividad cortical cerebral, mediante resonancia magnética funcional, de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. Anales de Radiología México 2015;14:411-419.

ings of fear or guilt and trigger ritual actions with which they try to lower their anxiety. Functional magnetic resonance may be a fundamental tool in studying such patients.

Objective: Evaluate neuronal activity with functional magnetic resonance in healthy subjects and in patients with obsessive-compulsive disorder.

Material and methods: A transverse and comparative study was conducted in 10 patients with obsessive-compulsive disorder and in 10 healthy subjects as control. All were previously evaluated by psychiatry and then underwent functional magnetic resonance to evaluate neuronal activity in response to visual stimuli.

Results: In neutral state, patients with obsessive-compulsive disorder, compared with healthy controls, had higher orbitofrontal cortex activity, equal activity in the limbic system and temporal lobe, and lower activity in the basal nodes and cingulum. Visual stimulation with to trigger obsession in affected patients showed lower activity of the orbitofrontal cortex, temporal lobe, cingulum, and limbic system, but heightened activity in the basal nodes compared with healthy controls.

Conclusions: The basal nodes are closely related to the neurobiology of the etiopathogenesis of the disease because an increase in their activity triggers anxiety, panic, and fear. Functional magnetic resonance is a useful and effective tool in evaluating patients with obsessive-compulsive disorder because it shows the exact location of neuronal activity given its high spatial resolution.

Key words: obsessive-compulsive disorder, functional magnetic resonance.

INTRODUCCIÓN

El trastorno obsesivo compulsivo es una afección neuropsiquiátrica donde los pacientes son asaltados por pensamientos involuntarios que les provocan temor o culpa y desencadenan acciones rituales con la que intentan disminuir su ansiedad. Es una condición clínica heterogénea con una breve historia desde la investigación psicopatológica, es de gran relevancia en la actualidad para la comprensión de la psicopatología humana y de gran interés clínico por su curso crónico, por lo incapacitante que puede llegar a ser y por el gran sufrimiento que genera en el paciente;¹ los síntomas pueden presentarse a cualquier edad. La Organización Mundial de

la Salud la incluye entre las 10 a 20 primeras enfermedades discapacitantes con una prevalencia de 0.8 % en adultos y de 0.25 % en niños y personas adolescentes.² Este trastorno se encuentra entre las 5 enfermedades psiquiátricas más comunes.² Investigaciones recientes muestran que la prevalencia del trastorno es dos veces mayor en hombres que en mujeres y que es similar en muchas culturas del mundo.³

En los últimos años la neurociencia ha tenido un creciente interés en aplicar sus conocimientos en los trastornos psiquiátricos; la neuroimagen resulta una herramienta fundamental para explicar estos procesos. Uno de los principales métodos es la resonancia magnética funcional;



sin embargo, los estudios son escasos y en ocasiones contradictorios.⁴⁻⁶

La resonancia magnética funcional es una variante de la resonancia magnética que ofrece mejores resoluciones espacial y temporal; además, aprovecha las propiedades magnéticas de la sangre (cambio de oxihemoglobina a desoxihemoglobina) para detectar la actividad cortical dependiendo del consumo de oxígeno, ya que esto está íntimamente relacionado en forma indirecta con la actividad neuronal.⁷⁻⁹

Algunas incógnitas que existen en relación con los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo estriban en si hay alteración de la actividad neuronal, si se modifica mediante la aplicación de estímulos visuales que condicionen ansiedad y si dichas alteraciones están presentes también en pacientes sanos. Existen estudios que sugieren la implicación de corteza orbito frontal, corteza del cíngulo, ganglios basales, lóbulo temporal y sistema límbico como las zonas de mayor importancia en el trastorno,¹⁰ ya sea en el incremento o disminución de actividad; sin embargo los estudios que se han realizado hasta ahora distan de ser concluyentes. No existen datos para esclarecer si la actividad neuronal en las zonas mencionadas es continua, si por sí misma provoca los síntomas; si hay picos de activación demostrables relacionados con los estímulos que condicionan ansiedad y que estos sean los que ocasionen las crisis.^{11,12}

Nuestra hipótesis fue que existe alteración de la actividad neuronal en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y que el incremento de dicha actividad se puede provocar mediante estímulos visuales que pueden demostrarse por resonancia magnética funcional; que la alteración de la actividad neuronal también puede presentarse en pacientes sanos con la aplicación de estímulos visuales. Los principales objetivos de este trabajo fueron demostrar la implicación de las áreas ya señaladas y aportar datos cuanti-

tativos y cualitativos sobre la actividad cerebral *in vivo* en reposo y después de la estimulación visual; comparar los hallazgos de la actividad neuronal mediante resonancia magnética funcional en pacientes sanos y enfermos. Los objetivos secundarios son que esta investigación sea el inicio de una serie en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo; estudiar posteriormente a los pacientes que en tratamiento y establecer un vínculo profesional de investigación en imagenología psiquiátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un periodo comprendido de marzo del 2014 a diciembre del 2014 se realizó un estudio prospectivo con imágenes de resonancia magnética funcional en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. Se incluyeron 20 pacientes de los cuales 10 padecían trastorno obsesivo compulsivo y 10 eran sujetos sanos para control. Los pacientes fueron captados, evaluados y enviados por los servicios de psiquiatría de tres diferentes hospitales de San Luis Potosí; todos fueron evaluados por el mismo grupo de médicos psiquiatras participantes en este protocolo. En el análisis estadístico las variables continuas se expresaron como promedio $\pm$ desviación estándar y las categóricas como proporciones. Se analizaron los datos utilizando la prueba t de Student o U de Man Whitney para las variables continuas y Fisher para las categóricas, de acuerdo con la distribución de los datos. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$ y se utilizó el paquete estadístico SPSS v. 21. Todos los estudios se realizaron en un equipo de resonancia magnética de campo alto, superconductor de 1.5 T HDe de General Electric®, utilizando una antena de cuadratura estándar de 4 canales para cráneo. Se realizaron secuencias de pulso FLAIR T1 sagital, FLAIR T2 axial, difusión (DW-EPI) axial, FLAIR T1 axial (mascara) y BOLD-EPI 2D axial (imagen funcional). Para el estudio de resonancia magnética funcional se proyectaron a todos los participantes (pacientes y controles

sanos) estímulos visuales capaces de provocar ansiedad, imágenes aterradoras y videos capaces de desencadenar estados de angustia, miedo, peligro, culpa, limpieza, accidente, desorden, superstición, aversión y estado neutral (Figuras 1 y 2). Toda la información recabada mediante imagen funcional fue procesada con el programa de análisis Functool en una estación de trabajo ADW 4.5 de General Electric® adquiriendo información a color de las áreas corticales cerebrales que se activaron durante la exploración con los paradigmas visuales y que, finalmente,

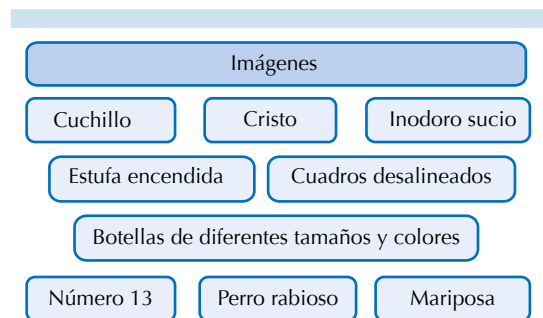


Figura 1. Estímulos visuales aplicados a pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y a controles sanos. Consistieron en imágenes capaces de desencadenar estados de peligro, culpa, limpieza, accidente, desorden, superstición, aversión y estado neutral.

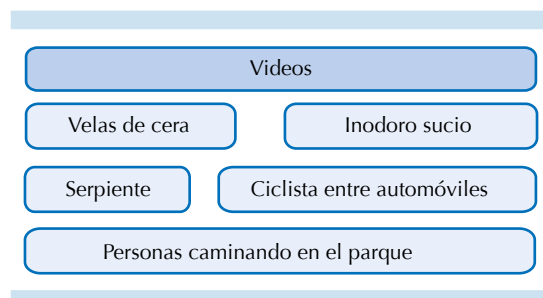


Figura 2. Estímulos visuales aplicados a pacientes con trastorno obsesivo compulsivo y a controles sanos. Consistieron en videos capaces de desencadenar estados de peligro, culpa, limpieza, accidente, desorden, superstición, aversión y estado neutral.

se fusionaron con las imágenes anatómicas de referencia del encéfalo (FLAIR T1 axial) que sirvió de máscara para realizar un mapeo cerebral a color de dicha actividad neuronal. Las áreas o circuitos explorados del encéfalo fueron: sistema del cíngulo, sistema límbico, ganglios basales, corteza orbitofrontal y lóbulo temporal. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo, controles sanos, sin distinción de género, que contaran con financiamiento para la resonancia y que firmaran el consentimiento informado para participar en el protocolo. Los criterios de exclusión fueron: personas con un peso superior a los 110 kg, personas sin diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo, personas sin firma del consentimiento informado, mujeres embarazadas, personas con dificultades de audición, personas claustrofóbicas y personas con implantes no compatibles para resonancia magnética (marcapaso cardíaco, neuroestimuladores, clips de aneurismas, implantes cocleares y materiales ferromagnéticos en piezas dentarias).

RESULTADOS

Los resultados de nuestro se resumen en los siguientes apartados (Figuras 3 y 4).

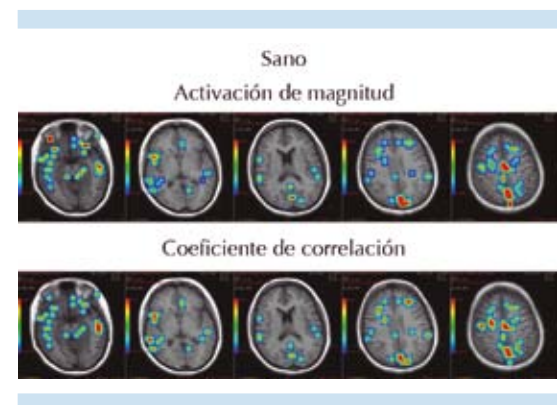


Figura 3. Resonancia magnética funcional en control sano que muestra actividad cortical a niveles frontal, temporal y cíngulo.



Figura 4. Resonancia magnética funcional en paciente con trastorno obsesivo compulsivo que muestra incremento de la actividad neuronal en los ganglios basales y el sistema límbico.

Sistema del cíngulo

En estado neutral se observó pobre actividad neuronal en este nivel en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (20%) en comparación con los sujetos sanos (30%). Con la estimulación visual se observó menor actividad neuronal en los pacientes que en los controles sanos. Existe diferencia de actividad neuronal con la estimulación visual entre ambos hemisferios siendo mayor en el derecho. No hay variabilidad entre el coeficiente de correlación y la activación de magnitud en el hemisferio cerebral izquierdo de los enfermos. La estimulación visual con imágenes de cuchillo, Jesucristo y botella muestran variabilidad entre el hemisferio izquierdo y el derecho, mientras que las demás tienen el mismo patrón.

Sistema límbico

En estado neutral no hubo diferencia de actividad neuronal entre enfermos y controles (20%). Se activa más con la estimulación visual en los controles sanos que en los enfermos. Con la estimulación visual los enfermos mostraron un mismo patrón de actividad neuronal en el he-

misferio izquierdo en activación de magnitud a excepción de las estimulaciones con accidente y Jesucristo. En activación de magnitud los resultados de los enfermos mostraron, después de la estimulación visual, el mismo patrón en el lado derecho a excepción de con la imagen del número 13 donde se observó incremento de actividad.

Ganglios basales

En estado neutral la actividad neuronal fue menor en los enfermos que en los controles. Con los estímulos visuales se incrementó la actividad neuronal en los enfermos comparada con la de los controles. Con los estímulos visuales existió mayor variabilidad entre la actividad neuronal mostrada en los enfermos en activación de magnitud y correlación de coeficiente.

Corteza orbitofrontal

Existe mayor actividad neuronal en estado neutral en los enfermos que en los controles. Con la estimulación visual se invirtió la actividad cortical entre enfermos y controles (enfermos < controles). Se incrementó la actividad neuronal, con la estimulación visual, en el hemisferio izquierdo de los controles. Disminuyó la actividad neuronal, con la estimulación visual, en el hemisferio derecho de los controles. Con la estimulación visual, en el hemisferio izquierdo, existió el mismo patrón de resultados en activación de magnitud y correlación de coeficiente en los enfermos, excepto con los videos de accidente y culpa.

Lóbulo temporal

En estado neutral prácticamente no hubo actividad neuronal, excepto en el coeficiente de correlación en el hemisferio cerebral izquierdo de los enfermos. Con la estimulación visual hubo disminución importante de la actividad neuronal

enfermos comparada con la de los controles. La actividad neuronal con la estimulación visual, en el hemisferio cerebral derecho, es igual en activación de magnitud y coeficiente de correlación en los enfermos a excepción de con la imagen de una estufa, en donde disminuyó en los enfermos pero se incrementó en los sujetos sanos en el hemisferio cerebral derecho en coeficiente de correlación.

DISCUSIÓN

Existen cinco sistemas cerebrales que intervienen más estrechamente en nuestra conducta y componen gran parte de lo que es exclusivamente humano: sistema límbico profundo, ganglios basales, corteza prefrontal u orbitofrontal, sistema cingulado y los lóbulos temporales. Es importante señalar que ninguno de estos sistemas cerebrales existe por separado, todos están intrincadamente interconectados y un problema en uno muy probablemente afectará a los demás. Entender y dominar estos sistemas nos dará una visión completamente nueva de por qué hacemos lo que hacemos, y de lo que podemos hacer al respecto.¹⁰

El trastorno obsesivo compulsivo es considerado por algunos autores un modelo que conceptualiza un trastorno de autorregulación e inhibición conductual,¹³ por lo que se han realizado diversos estudios con la finalidad de detectar alteraciones funcionales o estructurales que ayuden a una mejor comprensión de la etiología de este padecimiento.

El *sistema límbico* (centro de control) está relacionado con la vinculación afectiva y el estado de ánimo. La lesión de esta estructura anatómica da lugar a problemas de negatividad e inestabilidad de ánimo (depresión). Algunos olores y pensamientos calman la actividad de dicha estructura.

Los *ganglios basales* controlan la velocidad de ralentí del cuerpo. El incremento en su actividad provoca ansiedad, pánico, miedo y evitación de conflictos. La disminución de su actividad da lugar a problemas de concentración y ajuste motor. Una de las funciones clave del *círculo córtico-estriado* es la participación del aprendizaje implícito (o de procedimiento o hábito).

La *corteza orbitofrontal* tiene como función supervisar, concentración, planear, controlar impulsos y toma de buenas o malas decisiones. La disminución de la actividad de esta estructura anatómica da lugar a problemas de autosupervisión, atención, concentración, organización, capacidad de seguimiento. El incremento de su actividad provoca mejor supervisión interior. El papel que tienen las cortezas orbitofrontales medial y lateral está en íntima relación con el procesamiento de la recompensa y la regulación del afecto. Cabe señalarse que el circuito corteza orbitofrontal subcortical, muestra proyecciones desde la corteza orbitofrontal hasta la porción ventral del núcleo caudado y recibe proyecciones aferentes y eferentes del lóbulo temporal.

El *sistema del cíngulo* se relaciona con los cambios de marcha del cerebro, permite cambiar de atención de una idea a otra y de una conducta a otra. El incremento en su actividad da por resultado el atasco de pensamientos y comportamientos, preocupación, rigidez y conducta de atención excesiva. La corteza del cíngulo dorsal anterior tiene que ver con el procesamiento de errores y ofrece un papel potencial en el temor de la expresión, participa en numerosas funciones cognitivas y afectivas y es particularmente relevante para la psicopatología del trastorno obsesivo compulsivo. Esta región del cerebro está implicada en la detección de la presencia de conflicto cognitivo, en el seguimiento y detección de errores. Se ha encontrado un tratamiento exitoso del trastorno obsesivo compulsivo con inhibidores selectivos de la recaptación de sero-



tonina que reduce el metabolismo de la corteza del cíngulo dorsal anterior.¹⁴

Los *lóbulos temporales* están íntimamente relacionados con la memoria, comprensión del lenguaje, reconocimiento facial y el control del temperamento. Los problemas de lóbulo temporal izquierdo condicionan explosiones temperamentales, cambios de humor repentinos, dificultad de memoria y aprendizaje. Por último el papel de los circuitos córtico-amigdalino está relacionado con la expresión y la regulación del miedo.

Los estudios de neuroimagen evalúan las alteraciones de las vías o circuitos que están en íntima relación con la presentación de los síntomas que se observan en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.¹³ En nuestro estudio encontramos que en estado neutral los enfermos, comparados con los controles sanos, tuvieron mayor actividad de corteza orbitofrontal, sistema límbico y lóbulo temporal; en ganglios basales y sistema del cíngulo se observó menor actividad. Sin embargo con la estimulación visual intencional los enfermos tuvieron incremento de su actividad en ganglios basales y disminución en las demás áreas exploradas. Estos hallazgos discrepan un poco con los encontrados por Saxena y su equipo ya que ellos señalaron que en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo existe una hiperactividad en reposo que se atenúa con la estimulación de los síntomas, pero que se atenúa cuando los pacientes son sometidos a tratamiento.¹⁵

Los estudios de resonancia magnética funcional realizados por Rauch y sus colegas mostraron correlación positiva entre la hiperactivación de la corteza orbitofrontal lateral y la gravedad de los síntomas de la enfermedad durante la provocación de los síntomas.¹⁶ En cambio, se describe que la corteza orbitofrontal medial aparece hipoactiva en el trastorno obsesivo compulsivo,

tal como se muestra en los resultados de nuestro estudio. Una de las hipótesis con respecto a la fisiopatología del padecimiento es que el trastorno se caracteriza por un control inhibitorio disfuncional. Esto apoya la idea de Gilliam respecto a que el miedo y la ansiedad elevada en el pueden ser el resultado de que no se active la corteza orbitofrontal medial ante estímulos que desencadenan los temores relacionados con dicha enfermedad.¹⁷

Una de las funciones clave del circuito córtico-estriado es la participación del aprendizaje implícito (o de procedimiento o hábito) mientras que los circuitos del lóbulo córtico-temporal median el tipo de aprendizaje explícito (es decir, consciente). Se propone que existe una disfunción de los lóbulos temporales en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, específicamente de los circuitos córtico subcorticales temporales, teoría apoyada en varios estudios realizados para comparar y contrastar las diversas formas de aprendizaje implícito frente a las formas explícitas en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. El paradigma de tiempo de reacción de serie es comúnmente utilizado para evaluar el aprendizaje implícito. En pacientes con trastorno obsesivo compulsivo Goldman y sus colaboradores han informado un rendimiento deficiente en esta tarea, aunque la presencia o ausencia de la deficiencia en el nivel conductual parece depender de la carga de la memoria del participante.¹⁸

Pino Alonso y su grupo realizaron un estudio que tuvo como objetivo explorar cómo se correlaciona la red neuronal con las creencias disfuncionales subyacentes que participan en el desarrollo y mantenimiento del trastorno obsesivo compulsivo; encontraron una correlación significativa entre las creencias disfuncionales relacionadas con el trastorno obsesivo compulsivo y una variabilidad morfométrica en el lóbulo temporal anterior, que

es una estructura cerebral relacionada con el procesamiento socioemocional.¹⁹ La hipoactividad del lóbulo temporal encontrada en nuestro estudio apoya la idea de que existe una alteración funcional en dicho sistema e implica ser la causa de los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo.

Las razones de estas aparentes inconsistencias de hallazgos en los pacientes puede deberse a varios factores tales como las diferencias en los paradigmas y herramientas utilizadas, la heterogeneidad de la enfermedad, las comorbilidades y la presencia o ausencia de los medicamentos terapéuticos. Independientemente de las discrepancias aparentes todos los estudios anteriores sugieren que las porciones medial y lateral de la corteza orbitofrontal son disfuncionales en el trastorno obsesivo compulsivo y que esas regiones están desempeñando diferentes papeles en el desorden. Es importante señalar que en nuestro estudio se observó una hipoactivación de la corteza orbitofrontal y del sistema del cíngulo lo cual, comparado con la literatura revisada, es un resultado opuesto ya que en las fuentes revisadas se menciona que la fisiopatología del trastorno obsesivo compulsivo está relacionada con la hiperactividad de estas zonas, incluso con la aplicación de estímulos.¹⁵ Con respecto al sistema del cíngulo, en donde éstos se encontraron hipoactivos, cabe señalar que en la poca activación desarrollada con los estímulos visuales se encontró asimetría entre ambos, por predominio de la actividad del derecho.

CONCLUSIONES

La resonancia magnética funcional es una herramienta útil y eficaz para la evaluación por neuroimagen de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, muestra la localización exacta de la actividad neuronal por tener una alta resolución espacial.

Los ganglios basales están íntimamente relacionados con la neurobiología de la etiopatogenia del trastorno obsesivo compulsivo ya que el incremento de su actividad desencadena ansiedad, pánico y miedo. La resonancia magnética funcional demuestra la hiperactividad de los ganglios basales en los enfermos. Hay desacuerdo con respecto a estudios previos en la literatura en cuanto a la actividad cerebral en reposo y con estímulos visuales en corteza orbitofrontal, sistema del cíngulo y ganglios basales. La estimulación visual modifica los patrones de actividad cerebral. La activación de diferentes áreas cerebrales con estímulos visuales no es exclusiva de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo ya que se puede observar incremento de la actividad en sujetos sanos.

REFERENCIAS

1. Pierre Pichot, et al. DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. MASSON, S.A. 1995: 554.
2. Murray, C.L., Lopez, A.D. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Harvard University Press, Cambridge, MA. 1996:1-43.
3. Allen Frances, M.D. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
4. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1476-1488.
5. Paulus MP. The role of neuroimaging for the diagnosis and treatment of anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2008;25:348-356.
6. Damsa C, Kosel M, Moussally J. Current status of brain imaging in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:96-110.
7. Jezzard P, Matthews PM, Smith SM. Functional MRI: An Introduction to Methods. Oxford University Press Inc., New York, 2001:390.
8. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Functional magnetic resonance imaging (2 ed.), Massachusetts: Sinauer, 2009.



9. Kim SG, Lee SP, Goodyear B, Silva AC. Radiología Médica: El diagnóstico por imágenes, resonancia magnética funcional: La resolución espacial de las técnicas de resonancia magnética funcional BOLD y otros. Berlin: Springer, 2000.
10. Daniel G Amen. Change your Brain, Change your life. 2ª. Edición. Editorial Sirio S.A. 2011
11. Daniela Simon. A pilot study on the validity of using pictures and videos for individualized symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Research. 2012;198:81-88.
12. T. Nakao et al. Brain Activation of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder During Neuropsychological and Symptom Provocation Tasks Before and After Symptom Improvement: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. BIOL PSYCHIATRY 2005;57:901-910.
13. Milad, M. R., & Rauch, S. L. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. Trends in Cognitive Sciences, 2012;16(1):43-51.
14. Perani, D. et al. [18F] FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. Br. J. Psychiatry 1995;166:244-250.
15. Saxena, S. and Rauch, S.L. (2000) Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. Psychiatr. Clin. North Am 2000;23:563-586.
16. Rauch, S.L. et al. Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. Biol. Psychiatry 2007;61:330-336.
17. Gilliam, C.M. and Tolin, D.F. Compulsive hoarding. Bull. Menninger Clin 2010;74:93-121.
18. Goldman, B.L. et al. Implicit learning, thought-focused attention and obsessive-compulsive disorder: a replication and extension. Behav. Res. Ther. 2008;46:48-61.
19. Pino Alonso, et al, Neural correlates of obsessive-compulsive related dysfunctional beliefs, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013;47:25-32.