



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Análisis Clínico y Genético en una Muestra de Niños Colombianos con Diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Jorge Enrique Avila Campos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Maestría en Neurociencias

Bogotá D.C.

2014

Análisis Clínico y Genético en una Muestra de Niños Colombianos con Diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Jorge Enrique Avila Campos

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Neurociencias

Director

Humberto Arboleda Granados

Coordinador Maestría en Neurociencias

Codirector

Rafael Vásquez

Grupo de Neurociencias - Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Maestría en Neurociencias

Bogotá D.C.

2014

*A las 3 mujeres que me acompañan en mi vida, 2
de las cuales son gracias a la Maestría.*

Agradecimientos

El agradecimiento más grande es al grupo de niños, jóvenes y padres que participaron en el estudio con toda la disposición con la esperanza de que el trastorno sea mejor entendido en nuestro país. A la Universidad Nacional de Colombia representada por la División de Investigaciones de la Sede de Bogotá quienes financiaron el proyecto y por el Instituto de Genética donde se realizaron los análisis del estudio. Agradecimiento al Hospital de la Misericordia (Unidad de Psiquiatría Infantil) y al Colegio Kennedy (David Perez, Orientador) por proporcionar los espacios y facilitar el contacto con los participantes. Gracias a mis tutores: Dr. Humberto Arboleda y Dr. Rafael Vasquez por su guía durante mi proceso como estudiante de la Maestría, debo un agradecimiento a aquellos que me asesoraron y apoyaron en la aplicación de pruebas: Jenny Ortega por la asesoría en el análisis genético, Esneyder Guerrero y Andrés Fonseca por la asesoría estadística, Laura Moreno y estudiantes de Uniminuto por el apoyo en la aplicación de pruebas neuropsicológicas, Dr. Felipe Uriza y Pablo Reyes por el apoyo en la ejecución de las neuroimágenes, y a los técnicos y enfermeras que apoyaron la toma de las distintas muestras. Agradezco a los evaluadores, jurados y lectores del documento que se tomaron el tiempo para revisar el trabajo y permitieron presentar un estudio de mayor calidad: María A. Pastor. PhD, Dra. Doris Valencia, Humberto Nicolini. PhD y Bryan Strange. PhD. Finalmente y no menos importante agradezco a mi familia por su constante confianza y apoyo en todas las fases de mi formación.

Resumen

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es un desorden con una etiología compleja. Esta investigación pretendió hacer una caracterización clínica y genética de pacientes colombianos de entre 7 y 17 años diagnosticados con TOC; se aplicaron pruebas para el diagnóstico del trastorno y cuatro pruebas neuropsicológicas para evaluar funciones ejecutivas, se realizó el análisis de 5 polimorfismos genéticos; a saber, COMT, MAO-A, HTTLPR, HT2A y SLC1A1, adicionalmente a un grupo de 15 pacientes y 15 controles se les realizó un estudio de imagen cerebral con morfometría basada en vóxeles (VBM) para buscar diferencias en volumen de sustancia gris entre los grupos. Se analizó una muestra de 65 controles y 63 niños y adolescentes diagnosticados con trastorno obsesivo compulsivo de los cuales se tomaron 36 familias con un hijo como probando. Los resultados no permiten encontrar una asociación entre los genotipos y un riesgo para el trastorno; tanto en el estudio de casos y controles como en el de familias, así mismo, las pruebas neuropsicológicas no fueron sensibles para encontrar diferencias entre los grupos en la mayoría de subpuntajes, excepto en conceptualización y número de errores del WCST: al hacer un análisis de la relación entre genotipos y subpuntajes de las pruebas se encuentran asociaciones entre la presencia de ciertos alelos de MAO-A, SLC1A1, HTTLPR y HT2A y los puntajes del test. Se propone que la falta de asociación entre genotipos y trastorno puede deberse a tres posibles razones: un tamaño reducido de la muestra, criterios demasiado amplios para el diagnóstico y coincidencia con reportes de la literatura en los que no se encuentra asociación entre los genes mencionados y el trastorno.

Palabras clave: Trastorno obsesivo compulsivo, neuropsicología, genética, endofenotipos, morfometría basada en vóxeles, psiquiatría infantil.

Abstract

Obsessive compulsive disorder (OCD) is a disorder with a complex etiology . This research sought to make a clinical and genetic characterization of Colombian patients between 7 and 17 years diagnosed with OCD ; tests for the diagnosis of the disorder and four neuropsychological tests to assess executive functions were applied , analysis of 5 genetic polymorphisms was performed , namely , COMT , MAO -A, HTTLPR , SLC1A1 HT2A and additionally a group of 15 patients and 15 controls underwent brain imaging study with voxel-based morphometry (VBM) to search for differences in gray matter volume between groups . A sample of 65 controls and 63 children and adolescents diagnosed with obsessive compulsive disorder and 36 families were analyzed. The results do not find an association between genotypes and risk for the disorder , both in the case-control study and in the family , likewise, the neuropsychological tests were not sensitive to find differences between groups in most subscores except conceptualization and WCST number of errors : by making an analysis of the relationship between genotypes and subscores are testing associations between the presence of certain alleles of MAO -A, SLAC1A1 , HTTLPR and HT2A and test scores . It is proposed that the lack of association between genotypes and disorder may be due to three possible reasons: small sample , too broad criteria for diagnosis and agreement with literature reports in which no association was found between the genes mentioned and disorder .

Keywords: Child psychiatry, obsessive compulsive disorder, neuropsychology, genetics, endophenotypes, voxel-basedmorphometry.

Contenido

RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
LISTA DE FIGURAS.....	XIII
LISTA DE TABLAS.....	14
INTRODUCCIÓN.....	1
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1 BASES BIOLÓGICAS DEL TOC	1
1.1.1 ANÁLISIS GENÉTICO.....	1
1.1.2 NEUROANATOMÍA Y VBM	11
1.2 BASES CLÍNICAS	13
1.2.1 ENDOFENOTIPOS Y FENOTIPOS CLÍNICOS	13
1.3 FACTORES AMBIENTALES.....	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. OBJETIVOS.....	20
4.1 OBJETIVO GENERAL	20
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
5. METODOLOGÍA	21
5.1 PARTICIPANTES.....	21
5.2 PROCEDIMIENTOS	22
5.2.1 Análisis Clínico.....	22
5.2.2 Análisis de Endofenotipos.....	22
5.2.3 Análisis Genético	22
5.2.4 Neuroimagen-Morfometría Basada en Vóxeles (VBM)	25
5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
6. RESULTADOS	29
6.1 EVALUACIÓN CLÍNICA	29
6.2 DISTRIBUCIÓN DE LOS ALELOS DE LOS 5 SNPs EN PACIENTES CON TOC Y CONTROLES.....	36
6.3 ASOCIACIÓN	38
6.4 VBM.....	41

7. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN.....	56
7.1 CONCLUSIONES.....	56
7.2 DISCUSIÓN.....	57
ANEXOS	62
ANEXO 1: CRITERIOS DSM-IV PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO.	62
ANEXO 2: PROTOCOLO FUNCIONES EJECUTIVAS.....	64
ANEXO 3: CONSENTIMIENTOS Y ASENTIMIENTOS INFORMADOS	71
ANEXO 4: EJEMPLO DE LOS GELES PARA CADA POLIMORFISMO	82
ANEXO 5: PRIMERS USADOS PARA CADA POLIMORFISMO	86
ANEXO 6: CONSIDERACIONES ÉTICAS	87
8. REFERENCIAS.....	91

Lista de figuras

Figura 1. Trastornos asociados con TOC, imagen tomada de (Miguel et al., 2005).	15
Figura 2A y 2B. Respuestas erróneas y Número de categorías en WCST	32
Figura 3. Porcentaje de conceptualización y de perseveración en WCST.....	32
Figura 4. Análisis de supervivencia. 5-HT2A	40
Figura 5A, 5B y 5C. A: Vista horizontal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.01$, B: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.01$, C: Vista sagital de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.01$	41
Figura 6A, 6B y 6C. A: Vista horizontal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.05$. TIL: córtex temporal inferior izquierdo, TML: córtex temporal medial izquierdo. B: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.05$. TMR: córtex temporal medial derecho, TSR: córtex superior derecho, C: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.05$. FSL: córtex frontal superior izquierdo.....	45
Figura 7A, 7B y 7C. A: Vista transversal de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p > 0.01$. HCD: hipocampo derecho, FSL: corteza superior izquierda, B: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p > 0.01$. FSL: corteza superior izquierda, C: Vista sagital de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p > 0.01$. CD: cisura calcarina derecha, FMR: corteza frontal medial derecha.	48
Figura 8A, 8B y 8C. A: Vista transversal de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p > 0.05$, B: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p > 0.05$, C: Vista sagital de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p > 0.05$	54

Lista de tablas

PÁG.

Tabla 1. Resultados del Primer GWAS para TOC. Tomada de (Stewart et al., 2012).....	7
Tabla 2. Tomada de (Nestadt et al., 2010) Genes implicados en TOC.....	8
Tabla 3. SNPs evaluados en este estudio en pacientes, padres y controles.	23
Tabla 4. Preparación de las mezclas maestras para cada SNP. Las unidades están en μL *se hacen 2 mezclas, una por cada primer forward	25
Tabla 5. Condiciones de PCR para el termociclador * temperatura para primer Fw1 y 2 respectivamente.....	25
Tabla 6. Características generales de pacientes y controles	30
Tabla 7. Evaluación de normalidad para los subpuntajes de las pruebas neuropsicológicas.	30
Tabla 8. Prueba Mann-Whitney-Wilcoxon para muestras independientes	31
Tabla 9. Prueba de regresión para número de respuestas correctas en WCST.	33
Tabla 10. Prueba de regresión para porcentaje de errores perseverativos en WCST.....	34
Tabla 11. Prueba de regresión para porcentaje de perseveración,	34
Tabla 12. Prueba de regresión para conceptualización en WCST.	34
Tabla 13. Prueba de regresión para tiempo de ejecución en TMT.	35
Tabla 14. Prueba de regresión para tiempo ponderado y tiempo total en la ejecución de la Torre de Londres.	35
Tabla 15. Equilibrio de Hardy Weinberg y frecuencias genotípicas.....	36
Tabla 16. Frecuencias alélicas para el estudio de casos y controles	37
Tabla 17. Frecuencias alélicas en tríos.....	37
Tabla 18. Análisis de asociación para casos y controles.....	38
Tabla 19. Análisis de asociación para familias (TDT)	39
Tabla 20. Frecuencias alélicas y genotípicas de los genes del estudio en comparación con las reportadas en el HapMap.	39
Tabla 21. Análisis de supervivencia según los genotipos	40
Tabla 22. Valores p ajustados para cada volumen (Máscara ROI) con $p < 0.01$	41
Tabla 23. Estadísticas y etiquetas para el agrupamiento 1: Agrupamiento con pico en (52.5, -15, -9)	41
Tabla 24. Valores p ajustados para cada volumen (Máscara ROI) con $p < 0.05$	43
Tabla 25. Estadísticas y etiquetas para el agrupamiento 1-10.....	44
Tabla 26. Valores p ajustados para cada volumen (Máscara ROI), $p < 0.01$	47

Tabla 27. Estadísticas y etiquetas para el agrupamiento 1-5, $p < 0.01$, áreas que son de mayor volumen en pacientes comparados con controles	48
Tabla 28. Valores p ajustados para cada volumen (Máscara ROI), $p < 0.05$	50
Tabla 29. Estadísticas y etiquetas para el agrupamiento 1-19, $p < 0.05$	51

Introducción

Según el DSM IV-TR, la característica esencial del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es la presencia de obsesiones y/o compulsiones de carácter recurrente; sin embargo, la literatura científica referente al TOC agrega que éste es un desorden heterogéneo y de etiología desconocida. Miguel et al. (2005) mencionan que la variabilidad en la expresión fenotípica en particular, ha llevado a la hipótesis de que el TOC es un trastorno heterogéneo y que esa condición oscurece los hallazgos clínicos, la historia natural de la enfermedad, la respuesta a tratamientos y la búsqueda de los genes relacionados. Actualmente los trabajos en TOC están encaminados a dilucidar esa heterogeneidad con el objetivo de hacer mejores clasificaciones a nivel clínico y fisiológico, incluyendo aspectos moleculares y anatómicos.

Existen varias razones para hacer un estudio en trastorno obsesivo compulsivo en niños. La primera es que no existen estudios en Colombia acerca del trastorno y son pocos los que existen que aborden este tipo de problemáticas desde sus distintos niveles. El objetivo de este trabajo es acercarse al TOC de inicio temprano teniendo en cuenta que es una enfermedad compleja; es decir, que son varios los factores causales y asociados a la misma. Se tomaron en cuenta cuatro aspectos; el primero es una entrevista realizada por psiquiatría y psicología para hacer el tamizaje de los pacientes, posteriormente, con base en la bibliografía en endofenotipos de trastornos psiquiátricos y su relación con marcadores biológicos, se hizo la aplicación de cuatro pruebas neuropsicológicas para funciones ejecutivas: Wisconsin Card Sorting Test (WCST) que evalúa flexibilidad comportamental, Trail Making Test (TMT) para coordinación visomotora y memoria de trabajo, Stroop que es una tarea clásica de atención selectiva e inhibición comportamental y Torre de Londres, usada para evaluar planeación y toma de decisiones. Otra variable que se tuvo en cuenta fue, a partir de un estudio de casos y controles y uno de asociación en familias, poner a prueba 5 polimorfismos genéticos; a saber, COMT, MAO-A, HTTLPR, HT2A y SLC1A1, que se seleccionaron teniendo un énfasis en neurotransmisión en TOC y el efecto que tienen los tratamientos con fármacos, dichos genes se encuentran asociados al trastorno según la literatura original y de revisión, aunque existen resultados son contradictorios. En un estudio adicional de carácter exploratorio se tomaron 15 sujetos del grupo de pacientes y 15 controles pareados por

sexo y edad para un estudio de imagen cerebral con morfometría basada en vóxeles (VBM) para buscar diferencias en volumen de sustancia gris entre los grupos.

Este trabajo pretende ser un primer abordaje al trastorno en el país teniendo en cuenta variables de tipo molecular, anatómicas y clínicas. El presente trabajo no genera resultados concluyentes respecto a las causas del trastorno y a los factores asociados al mismo; sin embargo sí es un punto de partida para nuevos estudios con muestras más amplia y mejor tamizada de sujetos, así mismo permite la refinación de las técnicas usadas, las pruebas que se seleccionaron y los datos adicionales que valdría la pena tener en cuenta.

El trabajo cuenta entre sus limitaciones contar con un solo sitio para la recolección de pacientes, adicionalmente en el país hay poca conciencia acerca del trastorno por lo que padres, docentes y profesionales de la salud en muchas ocasiones los pasan por alto o lo confunden con otros problemas lo que hace que la muestra sea reducida. El tamizaje de los pacientes se hizo con una prueba que es utilizada comúnmente en el hospital pero no es la más apropiada para población infantil colombiana, las pruebas neuropsicológicas aplicadas hacen parte de un protocolo corto de evaluación de funciones ejecutivas por lo que los datos deben ser manejados con prudencia, a nivel de neuroimagen no se utilizó una máscara diseñada para este estudio en particular y el nivel más estricto que se utilizó fue de una $p < 0.01$ por lo que al igual que en el caso anterior los resultados deben ser sometidos a pruebas adicionales.

Al ser el primer trabajo publicado al respecto en Colombia, esta investigación se convierte en uno de los insumos para futuras investigaciones al respecto y la formación de una línea de investigación en los factores asociados al desarrollo del trastorno obsesivo compulsivo de inicio temprano. Estos datos también ponen al país dentro de los grupos que investigan el trastorno a nivel internacional y permite la comparación de la población nacional con la del resto del mundo.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 BASES BIOLÓGICAS DEL TOC

Las bases biológicas del TOC se encuentran cimentadas en la evidencia acumulada desde la clínica, la farmacología y los estudios de neuroimagen (Nestadt, Grados, & Samuels, 2010). En primer lugar, se encuentra el hecho de que las obsesiones y compulsiones son comunes en varias condiciones médicas, incluyendo corea de Huntington, encefalitis letárgica, enfermedad de Párkinson, síndrome de Tourette, esquizofrenia, corea de Sydenham, ciertas epilepsias y lesiones cerebrales por trauma o tumor (Stein, 2000). En segundo, la eficacia demostrada de los inhibidores de la recaptación de serotonina (clomipramina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina) en el control de obsesiones y compulsiones. En tercer lugar, estudios de imagen funcional han revelado el incremento de actividad metabólica en regiones específicas del cerebro de pacientes con TOC en estado de reposo y cuando son enfrentados a un estímulo que provoque obsesiones y compulsiones, particularmente, los circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales (CETC) (Shah, Pesiridou, Baltuch, Malone, & O'Reardon, 2008), dando lugar a que los genes que afectan el desarrollo, conectividad, neurotransmisión y transducción de señal en CETC se hayan convertido en un foco natural de interés. Para Nestadt et al. (2010) el hecho de que el transportador y el receptor de serotonina estén implicados en TOC y se encuentren en altos niveles a nivel cerebral en el estriado ventral donde pueden influir el funcionamiento del circuito CETC resulta de particular interés. La literatura implica otros neurotransmisores como el glutamato, GABA, sustancia P, neurotransmisores colinérgicos y opioides endógenos (Carlsson, 2000; Saxena & Rauch, 2000).

1.1.1 ANÁLISIS GENÉTICO

Se ha reportado que aunque la transmisión genética del TOC es indiscutible, la forma en la que ésta ocurre y los genes involucrados permanecen desconocidos (Miguel et al., 2005). Componentes multifactoriales presentes en la expresión de TOC son la causa probable de su

complejo patrón de transmisión (Nestadt, Samuels, et al., 2000). Tal variabilidad genera una muestra bastante diversa, y se hace necesario, por tanto, la identificación de subgrupos genéticamente válidos para la investigación en este trastorno y de esa manera, como menciona Nestadt et al. (2010) poder descubrir, de forma confiable genes que permitan la elucidación de los mecanismos patológicos y el desarrollo de tratamientos racionales.

Diferentes metodologías han sido utilizadas para la aproximación a la genética del trastorno (Nicolini, Arnold, Nestadt, Lanzagorta, & Kennedy, 2009), entre éstas se encuentran los estudios con familias y gemelos, que pretenden establecer niveles de prevalencia y las bases genéticas de la transmisión del trastorno, también se realizan análisis de segregación que buscan evaluar estadísticamente el modo de herencia del trastorno. Estos análisis han permitido la identificación de un gen autosómico dominante para ciertos tipos de TOC; por último, la búsqueda de genes candidatos ha dado como resultado la identificación de varios genes implicados en el TOC, aunque como el mismo autor menciona, sin resultados contundentes, pues es común encontrar resultados incongruentes entre los grupos de investigación. Hay revisiones y metanálisis que reportan una gran lista de genes asociados a TOC (Nestadt et al., 2010; Nicolini et al., 2009; Pauls, 2010); sin embargo, para el presente trabajo son de particular interés 5 genes de los mencionados en los estudios.

▪ Catecol-O-Metiltransferasa

La enzima COMT está encargada de la degradación de dopamina, adrenalina y noradrenalina al introducir a estas catecolaminas un grupo metilo, donado por la S-adenosil metionina (Wang et al., 2009). Su papel, a nivel funcional, está relacionado con la regulación de la corteza prefrontal, a partir del control de dopamina. La idea general es que disminución en la actividad de esta enzima está asociada con la presencia de TOC y que el gen que la regula está asociado, sin embargo los resultados son contradictorios (Azzam & Mathews, 2003; Nicolini et al., 2009; Wang et al., 2009; Zinkstok et al., 2008).

La enzima COMT es codificada por un gen ubicado en la región 22q11 reportado por (Karayiorgou et al., 1995; Karayiorgou et al., 1999), los autores mencionan que la variación en la actividad del gen se debe a una transición G → A en el codón 158 que resulta en la sustitución de una Valina (alelo de alta actividad, COMT*H) a una metionina (alelo de baja actividad, COMT*L). El polimorfismo funcional (Val158Met) cambia la actividad de la enzima; la variante Val/Val lleva a una disminución del 40% de la actividad de la enzima en comparación con la variante Met/Met (Zinkstok et al., 2008). En esquizofrenia de inicio temprano, Zinkstok et al. (2008) sugieren que la alta actividad del alelo Val está asociada con síntomas obsesivos

compulsivos más severos, por su parte Poyurovsky et al. (2005) reportan que una baja actividad en el alelo Met y la variante Met/Met están más asociados a TOC que a esquizofrenia.

El alelo de baja actividad (Met) muestra asociación con la presencia de TOC de inicio temprano en hombres (Denys, Van Nieuwerburgh, Deforce, & Westenberg, 2006; Karayiorgou et al., 1999) y la falta de actividad del gen puede estar relacionada con el incremento de dopamina y por lo tanto la presencia del trastorno. Se ha encontrado que sujetos con primer episodio de TOC presentan menores niveles de expresión del gen y a diferencia del estudio anterior, se describe que los niveles de expresión son menores en las mujeres (Wang et al., 2009). He et al. (2012), reportan que los diferentes alelos de COMT pueden interactuar con eventos ambientales como el cuidado parental y las situaciones estresantes en la vida y de esta manera influenciar la toma de decisiones, de acuerdo con la investigación que desarrollaron, utilizando el Iowa Gambling Task.

- Gen regulador de la MAO-A

Las mono amino oxidasas son enzimas que degradan aminas biógenas, sus formas A y B difieren molecular y funcionalmente (Weyler, Hsu, & Breakefield, 1990) y son codificadas por un gen localizado en el cromosoma X (Karayiorgou et al., 1999). La ubicación del gen a nivel cromosómico ha permitido que haya diferencias claras entre hombres y mujeres en la expresión y transmisión del gen, se han encontrado diferencias de género para la presencia del trastorno asociado al alelo 1 de MAO-A entre hombres y mujeres, siendo estas últimas las que presentan una mayor prevalencia del alelo (Camarena et al., 2001), otros estudios enfocados en variables de raza y trastornos de ansiedad soportan la tesis del rol de MAO-A asociado al sexo (Lochner et al., 2004; Samochowiec et al., 2004). Karayiorgou et al. (1999) Mencionaron que hay bajo riesgo de TOC asociado al gen para MAO-A debido a que el gen que codifica la enzima no es el que predispone a los individuos a tener TOC sino un gen cercano que sería descubierto por estudios de ligamiento. Por su parte hay estudios que definitivamente no encuentran asociación del gen para MAO-A con el trastorno (S. Liu, Yin, Wang, Zhang, & Ma, 2013). Al igual que en anterior caso, una baja en la actividad está asociada a TOC pero los resultados no son concluyentes y se sugieren estudios más amplios (Hemmings et al., 2003).

- 5HT2A y 5HTTLPR

La serotonina es una molécula ampliamente estudiada en la investigación de desórdenes psiquiátricos, y en genética el interés recae particularmente en el transportador de serotonina (Graff-Guerrero et al., 2005; Nicolini et al., 2009). El transportador (5-HTTLPR) es codificado por

el gen SLC6A4 en el cromosoma 17q11.1– q12 y el receptor HT2A es codificado por el gen HTR2A en el cromosoma 13q14 (Dickel et al., 2007). En un estudio desarrollado por Dickel et al. (2007) no se encontró asociación de SLC6A4 con TOC, sin embargo, se halló una mayor presencia del alelo largo en mujeres; para el polimorfismo HTR2A rs6311 tampoco hubo asociación significativa; los autores encontraron una sobretransmisión del alelo A; los datos sugieren que HTR2A puede contribuir a la susceptibilidad de tener TOC en comorbilidad con tics pero no de alguno de los dos por separado, para este polimorfismo no encontraron diferencias a nivel de género, ya que cada segmentación de los grupos reduce el tamaño de la muestra.

En un estudio de Hu et al. (2006) se encontró que el alelo largo que contiene la variante A para un SNP es responsable de TOC. Baca-Garcia et al. (2007) encontraron que hay una mayor presencia de los genotipos 12/12 y 10/12 en los pacientes con TOC en comparación con otros pacientes psiquiátricos y controles sanos. Otros estudios que complican la idea de una asociación entre genes asociados a serotonina y TOC son los de Saiz et al. (2008), en éstos se encontraron diferencias entre pacientes TOC y controles psiquiátricos sin TOC y controles sanos para los polimorfismos STin2VNTR (genotipos 12/12, 12/10, y 12/9) del gen SLC6A4, sin embargo no hubo diferencias para los polimorfismos 5-HTTLPR y A-1438G del receptor HT2A. 5-HTTLPR es funcionalmente trialélico; L_G, L_A y S y el alelo L tiene una mayor transmisión en pacientes con TOC (Hu et al., 2006). Por otro lado da Rocha et al. (2008) intentaron asociar datos neuropsicológicos, a partir de puntuaciones en funciones ejecutivas y genes asociados a serotonina, la función que más les interesó fue la toma de decisiones y reportaron estudios previos de la relación de esta función con la corteza orbito-frontal y de esta última con serotonina; en particular con el transportador de serotonina (polimorfismo 5-HTTLPR). Los autores encontraron un peor desempeño en el Iowa Gambling Task (tarea de toma de decisiones) en los pacientes TOC que tenían el Alelo L_GL y L_GS. En un meta análisis de Lin (2007) que utilizó 13 estudios de casos y controles con un total aproximado de 3000 sujetos, se analizó el rol del trasportador de serotonina y TOC; una de las primeras observaciones es que los resultados entre los diferentes estudios son inconsistentes, con resultados que van en contra de lo que se ha mostrado anteriormente; el estudio menciona que TOC está asociado a los alelo SS, inversamente relacionado con alelo L/S y sin asociación con el genotipo LL. Por otro lado, (Wendland, Kruse, Cromer, & Murphy, 2007) no encontraron asociación del gen para transportador de serotonina y TOC en una muestra amplia (pacientes=347 y controles=749), aspecto notable, ya que una de las conclusiones comunes cuando no se encuentra una asociación es que la muestra no tuvo el tamaño suficiente.

- Transportador de Glutamato

Aunque existen menos estudios en comparación con los genes mencionados anteriormente, los resultados muestran una asociación positiva con el gen que codifica para el transportador de glutamato (SLC1A1) (Arnold, Sicard, Burroughs, Richter, & Kennedy, 2006). El gen para el transportador se encuentra localizado en la región 9p24, Kanai and Hediger (2004) reportan que está altamente expresado en corteza cerebral, estriado y tálamo, áreas que hacen parte funcionalmente del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical. Uno de los primeros estudios para escanear la zona de SLC1A1 fue realizado por (Veenstra-VanderWeele et al., 2001) aunque no encontraron mutaciones funcionales sí hallaron varios SNPs. (Arnold et al. (2006); Veenstra-VanderWeele et al., 2001) buscaron la asociación de 6 polimorfismos (SNP1 (rs1980943, intrón 1), SNP2 (rs3780415, intrón 2), SNP3 (rs7856209, exón 4), SNP4 (rs3780412, intrón 7), SNP5 (rs301430, exón 10), and SNP7 (rs301434, intrón 10)) con TOC y encontraron que 2 variantes; rs301434 ($x^2=12.04$; $P=.006$) y la rs301435 ($x^2=9.24$; $P=.03$) tenían asociación con el trastorno. Dickel et al. (2006) encontraron asociación de los polimorfismos del rs301430, exón 10 y del rs3780412, intrón 7 con el trastorno, este último se encontró en mayor proporción en población masculina. (Bailey et al. (2011); Samuels et al., 2011; Shugart et al., 2009; Stewart, Mayerfeld, et al., 2013) han realizado estudios amplios de los SNPs de SLC1A1 y cercanos al mismo, en el estudio de 2009 analizaron 13 SNPs y encontraron una fuerte asociación del trastorno con el SNP rs301443 que se ubica corriente abajo del gen, en el 2011 el mismo grupo amplió el análisis a 111 SNPs que cubrían desde 9kb corriente arriba del gen y 84kb corriente abajo en una muestra de 377 familias, los autores encontraron que el SNP rs4740788 y el haplotipo formado de (rs4740788–rs10491734–rs10491733) están en asociación con TOC y tienen una presencia más marcada en población masculina (Samuels et al., 2011). En el meta-análisis presentado por (Stewart, Mayerfeld, et al., 2013) se menciona que la terminación 3' de SLC1A1 es la única región genómica que ha demostrado consistentemente una asociación con el trastorno, particularmente en hombres; al realizar meta-análisis de los SNPs analizados en estudios previos, encontraron asociaciones débiles con el rs301443 y con el rs12682807 en población masculina. Bailey et al. (2011) reportaron que las mutaciones en SLC1A1 llevan a la sustitución de una arginina por triptófano en la posición R445W y delección de una isoleucina en I395del. Wendland et al. (2009) encontraron un haplotipo fuertemente asociado con TOC que consiste en 3 marcadores, de los cuales dos son SNPs que predicen niveles de expresión genética en líneas celulares linfoblastoideas, este estudio aporta información de interés dado que completa sus hallazgos a través del uso del cultivo celular.

Aunque SLC1A1 es un buen gen candidato para TOC, poco se sabe de su regulación a nivel genómico (Porton et al., 2013). Los autores reportaron 3 isoformas alternativas de mRNAs del gen

del transportador; un transcrito derivado de un promotor interno y 2 mRNAs empalmados alternativamente: ex2skip y ex11skip, esas isoformas inhiben la captación de glutamato desde el transportador EAAC1. A nivel funcional se ha encontrado que pacientes pediátricos diagnosticados con TOC tienen concentraciones menores glutamatérgicas en la corteza cingulada anterior en comparación con controles, (Arnold et al., 2009; Rosenberg et al., 2004), en un estudio anterior (Rosenberg et al., 2000) reportaban una concentración mayor de glutamato en niños con TOC en comparación con controles y dicha concentración puede llegar a niveles normales si se usaba paroxetina. En relación con otros trastornos se ha encontrado que el haplotipo que tiene los polimorfismos rs2228622-rs3780413-rs3780412 es un factor de riesgo para que pacientes con esquizofrenia desarrollen síntomas obsesivo compulsivos ante el tratamiento con antipsicóticos atípicos (Kwon et al., 2009).

Se propone una serie de genes más amplia que puede ser observada en la figura 1. tomada de (Nestadt et al., 2010) y en las tablas que presenta Pauls (2010) donde se expone la mayoría de genes analizados, el tipo de estudio y si tuvieron significancia estadística para la asociación. Nestadt (2010) plantea que el TOC es un desorden genético complejo con bases genéticas y ambientales desconocidas y que probablemente hay influencias genéticas de menor efecto comunes así como otras no comunes, que no han sido detectados usando las metodologías tradicionales de ligamiento.

En el 2012 se publica un estudio de genoma completo por la International OCD Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC), una colaboración multinacional creada para descubrir las variaciones genéticas que predisponen para TOC (Stewart et al., 2012). En la tabla 1. tomada de Stewart et al. (2012) se observan las asociaciones más fuertes que se encontraron en el GWAS, en la parte izquierda de la tabla se pueden ver el análisis de los efectos funcionales de los SNPs con asociaciones más fuertes con niveles de expresión (eQTLs) de tejido frontal, parietal, células linfoblastoides y cerebelo y niveles de metilación (mQTLs) para cerebelo. Como resultados puntuales los autores reportan una asociación significativa en tríos para el SNP rs6131295, localizado en el cromosoma 20p12.1-p12.2, aproximadamente a 90kb del gen BTBD3, dicho gen se ha asociado previamente con el síndrome de Tourette, se expresa en mayores niveles en niñez y adolescencia, cuando el trastorno suele emerger y se encontró asociado a niveles de expresión en corteza frontal (StewartYu, et al., 2013). En el GWAS, glutamato tiene un papel importante como se ha mencionado previamente, aunque no con el gen SLC1A1; entre los genes relacionados están ISM1 (C20orf82), GRIK4, DLGAP3, GRIK1, SHANK3 y ADARB2. Los dos genes con mayor asociación para el meta-análisis trio-caso-control fue para dos SNP ubicados en DLGAP1 otro gen relacionado con la señalización de glutamato. Algunos de los genes reportados en el meta-análisis

han estado implicados en otros estudios, como los genes ADCY8, ARHGAP18 y JMJD2C. El análisis menciona que aunque no se encontraron SNPs asociados a TOC con una significancia estadística del nivel de estudios de genoma amplio ($P < 5 \times 10^{-8}$) en la muestra combinada de triocaso-control, sin embargo, se encontraron mQTLs ($P < 0.001$) y eQTLs de lóbulo frontal de ($P = 0.001$) dentro de los SNPs con niveles de significancia $P < 0.01$, para el análisis quedan como los genes más opcionados: BTBD3, DHRS11, ISM1, FAIM2, ADCY8 y DLGAP1.

Tabla 1. Resultados del Primer GWAS para TOC. Tomada de (Stewart et al., 2012).

Table 1. Strongest associated GWAS variants in trio, case-control and combined trio–case–control samples

No.	Location		Trio		Case- Control	Trio-Case-Control		Left gene (kb) Right gene (kb)		QTL
	Chr	base pair (HG19)	OR	P	P	P	Direction	Intragenic (location)		
rs6131295	20	11 996 267	0.51	3.84E-08	0.0738	3.63E-05	---+	BTBD3 (89)	SPTLC3 (993)	F:BTBD3; P:ISM1; m:NOS1
rs10165908	2	158 315 629	2.05	6.43E-06	0.735	0.0169	+++	CYTIP (15)	ACVR1C (68)	
rs6531002	8	12 722 703	1.63	6.84E-06	0.477	0.00665	---+	LONRF1 (110)	KIAA1456 (80)	C:C8orf12; m:NOMO1,GNAL
rs11611761	12	33 025 612	0.56	9.58E-06	0.593	0.115	---+	PKP2 (intronic)		m:TRIM31
rs11081062	18	3 662 879	1	1	2.49E-06	2.92E-05	+0++	DLGAP1 (intronic)		C:DLGAP1
rs11663827	18	3 663 631	1.03	0.799	3.44E-06	2.31E-05	++++	DLGAP1 (intronic)		C:TYMS, DLGAP1
rs26728	5	106 946 056	0.96	0.718	4.75E-06	0.000101	---+	EFNA5 (intronic)		
rs4868342	5	173 504 522	1.03	0.783	5.40E-06	3.20E-05	++++	HMP19 (intronic)		C:CPEB4; F:CPEB4
rs297941	12	50 319 086	0.81	0.0294	5.81E-06	4.99E-07	----	FAIM2 (21)	AQP2 (25)	F:BCDIN3D
rs11898020	2	144 282 078	1.1	0.44	5.93E-06	0.000256	+--+	ARHGAP15 (intronic)		m:CCXCL9
rs2205748	6	104 462 555	1.11	0.301	7.38E-06	8.52E-06	++++	GRIK2 (1944)	HACE1 (713)	
rs182320	6	130 073 291	1.07	0.516	8.87E-06	2.25E-05	++++	ARHGAP18 (42)	C6orf191 (79)	P:TAARS
rs1838733	5	58 533 392	0.96	0.669	9.71E-06	3.82E-05	----	PDE4D (intronic)		C:ELOVL7; P:PLK2; m:TTYH1
rs297941	12	50 319 086	0.81	0.0294	5.81E-06	4.99E-07	----	FAIM2 (21)	AQP2 (25)	C:CI2orf62, LASS5, TUBA1A; F:CDIN3D
rs9499708	6	104 445 367	0.83	0.0818	1.28E-05	2.96E-06	----	GRIK2 (1927)	HACE1 (731)	
rs9652236	13	72 688 774	1.4	0.0101	0.0001445	5.14E-06	++++	DACH1 (247)	MZT1 (594)	
rs2205748	6	104 462 555	1.11	0.301	7.38E-06	8.52E-06	++++	GRIK2 (1944)	HACE1 (713)	
rs485186	19	49 207 206	1.16	0.138	2.54E-05	9.94E-06	++++	FUT2 (coding-synon T (ACA)-> T (ACG))		C:SNORD33; F:SNAR-A1; m:HAS1, RASIP1, IZUMO1, PGF21, FUT1, M-RIP
rs6919215	6	104 475 419	1.12	0.277	1.04E-05	1.03E-05	++++	GRIK2 (1957)	HACE1 (701)	m:C9orf24, SYN1
rs7459733	8	131 936 877	0.84	0.114	3.32E-05	1.03E-05	----	ADCY8 (intronic)		P:ADCY8; m:MSA12
rs602662	19	49 206 985	1.17	0.126	3.21E-05	1.11E-05	++++	FUT2 (missense G (GGT) -> S (AGT))		F:PRMT1, RASIP1, SNAR-A1, FCGRT, RPS11, NOSIP; m:HAS1, RASIP1, IZUMO1, FGF21, FUT1, M-RIP
rs759082	4	55 491 904	1.24	0.0309	0.0001535	1.33E-05	++++	PDGFRA (327)	KIT (32)	
rs7461923	8	131 936 279	0.85	0.127	3.91E-05	1.35E-05	----	ADCY8 (intronic)		P: ADCY8
rs17070275	4	181 813 489	0.86	0.151	3.34E-05	1.41E-05	----	LOC285501 (2902)	LINC00290 (171)	P: HELT; m:PIWIL2
rs7124427	11	36 089 700	1.29	0.0348	0.0001482	1.42E-05	++++	LDLRAD3 (intronic)		
rs7675203	4	55 486 182	1.26	0.0215	0.0002427	1.57E-05	++++	PDGFRA (322)	KIT (38)	
rs1874777	9	129 601 002	1.17	0.227	2.33E-05	1.64E-05	++++	ZBTB43 (4)	ZBTB34 (22)	C:LRSAM1, RPL12, STXBP1, NA, ZBTB34; F:FAM129B
rs11252374	10	4 186 228	2.3	0.00137	0.001496	1.73E-05	++++	AKO55803 (55)	LOC100216001 (506)	
rs3824760	10	131 861 906	2	0.197	2.66E-05	1.91E-05	++++	EBF3 (100)	LOC38772 (3236)	
rs504963	19	49 208 865	1.17	0.115	7.16E-05	2.15E-05	++++	FUT2 (UTR-3)		F:SNAR-A1, RASIP1, RPS11, PRMT1, FCGRT, NOSIP; P:PRMT1, PRMT1, GRWD1, SNORD33; m:FGF21, FUT1, HAS1, IZUMO1, RASIP1, M-RIP
rs182320	6	130 073 291	1.07	0.516	8.87E-06	2.25E-05	++++	ARHGAP18 (42)	C6orf191 (79)	P: TAARS
rs11663827	18	3 663 631	1.03	0.799	3.44E-06	2.31E-05	++++	DLGAP1 (intronic)		C: TYMS, DLGAP1
rs749631	10	29 402 289	0.78	0.0395	0.0002177	2.33E-05	----	LOC100507605 (317)	LYZL1 (176)	P: ARX; C: BAMB1
rs5908139	X	141 175 215	1.21	0.2805	2.83E-05	2.54E-05	+++	MAGEC1 (178)	MAGEC2 (115)	
rs6919443	6	104 493 098	1.11	0.328	2.32E-05	2.63E-05	++++	GRIK2 (1957)	HACE1 (683)	P: OPRD1
rs6897719	5	34 795 981	1.28	0.0668	0.0001558	2.66E-05	++++	RAI14 (intronic)		C: LIFR; m:DCAMKL1, FVB, KENAE
rs1392261	3	115 144 685	0.79	0.0244	0.000393	2.86E-05	----	ZBTB20 (279)	GAP43 (198)	C: QTRTD1
rs676388	19	49 211 969	1.13	0.242	3.97E-05	2.87E-05	++++	FUT2 (3)	FLJ36070 (4)	C: PRMT1, GRWD1; F:SNAR-A1, NUCB1, RASIP1, RPS11, PRMT1, FCGRT, NOSIP, NA3365; m:FGF21, FUT1, IZUMO1, RASIP1, TSKS
rs1005419	18	54 308 996	1.16	0.207	4.94E-05	2.90E-05	++++	TXNL1 (intronic)		F: NARS
rs11081062	18	3 662 879	1	1	2.49E-06	2.98E-05	0+++	DLGAP1 (intronic)		C: DLGAP1
rs4868342	5	173 504 522	1.03	0.783	5.40E-06	3.20E-05	++++	HMP19 (intronic)		C: CPEB4; F: CPEB4
rs2793345	10	29 409 192	0.79	0.0466	0.000263	3.24E-05	----	LOC100507605 (324)	LYZL1 (169)	P: ARX; C:BAMB1
rs2857254	17	39 620 034	1.21	0.0946	0.0001426	3.39E-05	++++	KRT32 (intronic)		F: DHX58
rs12705610	7	109 161 891	1.33	0.006065	0.001191	3.42E-05	+++	DNAJB9 (947)	LRRN3 (1569)	P:C7orf60; C:DL2, LOC401397
rs6131295	20	11 996 267	0.51	3.84E-08	0.07383	3.62E-05	---+	BTBD3 (89)	SPTLC3 (993)	F: BTBD3; P:ISM1; m:NOS1
rs4908608	1	7 292 772	1.21	0.0655	0.0002276	3.79E-05	++++	CAMTA1 (intronic)		C: UBE4B; m:TNFRSF25
rs1838733	5	58 533 392	0.96	0.67	9.71E-06	3.82E-05	----	PDE4D (intronic)		P:PLK2; C:ELOVL7; m:TTYH1
rs2586494	17	48 273 155	1.57	0.002075	0.002568	4.17E-05	++++	COL1A1 (intronic)		F: LUC7L3; C:SPAG9, NXPH3
rs2515144	8	95 289 326	1.23	0.0792	0.0002315	4.58E-05	++++	GEM (15)	RAD54B (95)	C: DPY19L4, POP1; m:SAFB2, KIAA0802, EFCAB3
rs636252	6	117 157 774	1.12	0.2905	5.37E-05	4.72E-05	++++	GPRC6A (8)	RFX6 (41)	F: TSPYL1; m:C6orf78; BCAP31
rs12334868	8	131 954 652	0.76	0.0284	0.0005812	4.82E-05	----	ADCY8 (intronic)		

Abbreviations: OR, odds ratio; QTL, quantitative trait loci.

Single nucleotide polymorphisms (SNP) listed by rs number include those with association P -values $< 10^{-5}$ for the trio and case–control samples, and those with P -values $< 5 \times 10^{-5}$ for the combined trio–case–control sample association results. The chromosome (Chr) and base pair location for each SNP are listed in columns to the right of the SNP column. SNPs are listed separately for the analyses of trios (top section of table, with box around results), case–control samples including combined EU, SA and AJ MDS-defined ancestry subgroups (middle section and box), and for combined trio–case–control samples (lower section and box). SNPs with $P < 10^{-3}$ for any of the following are available in online Supplementary Table S2: EU, AJ and SA case–control subgroups individually and combined, trios and combined case–control–trios). OR indicates the odds ratio for the tested allele in the trio sample. Direction indicates whether the direction of association between OCD and the A1 allele is either positive (+) or negative (–) for individual subgroups within the combined (EU, AJ, SA, trios) samples. The left gene and right gene columns lists the closest genes in the SNP region, either located within the gene (no distance given) or as right and left flanking genes (distance in kilobases). For SNPs located within genes, other functional elements in the region are as noted. QTL columns list genes whose expression (eQTL) or methylation levels (m) are associated (P -value) with the specified SNP in that row, specifically as identified previously in EU-ancestry frontal (F), parietal (P) or cerebellar (C) tissue. mQTL and F eQTL data were unavailable for X-chromosome SNPs.

Tabla 2. Tomada de (Nestadt et al., 2010) Genes implicados en TOC.

Table 5 Molecular findings associated to specific OCD phenotypes

Study	OCD phenotype	Methodology	Sample size	Gene polymorphism	Significance level
39	Early-onset phenotype	Association study	55 probands, 223 controls	5HT2A (significant differences in genotype and allele frequencies of the A allele)	$P = 0.046$
40	Early-onset phenotype	Genome-wide linkage analysis	56 (individuals from seven families ascertained through OCD children)	Evidence for linkage on chromosome 9q (where the SLC1A1 gene is located)	LOD score=2
41	Early-onset phenotype	Sequence the LOD score peak region of chromosome 9q	56 (individuals from seven families ascertained through OCD children)	SLC1A1 (no evidence for a functional mutation)	$P = 0.18$
113	Tic-related phenotype	TDT and association study	49 OCD (17 with tics) vs 63 controls	DRD4 (allele 2 variant): inverse association only with OCD without tics	$P = 0.005$
114	Tic-related phenotype	Association study	49 OCD-tics and 12 OCD+ tics	DRD4 (seven-repeat variant) more frequent in OCD plus tics	$P = 0.018$
115	Tic-related phenotype	Association study	67 OCD, 54 controls	DRD2 (A2A2 genotype) more frequent in OCD with tics	$P = 0.008$
116	Tic-related phenotype	Allelic association study	54 OCD without tics, 12 OCD with tics, 54 controls	Tag1A2 allele of DRD2* and excess of homozygosity for A2A2 in OCD plus tics*; allele 7 of DRD4*** higher in OCD+ tics; haplotype A2R7**** higher in OCD+ tics	* $P = 0.014$, ** $P = 0.001$, *** $P = 0.018$, **** $P = 0.016$
117	Tic-related phenotype	TDT	51 trios with OCD (with and without tics)	Tendency for higher frequency of MU opioid receptor gene in OCD+ tics (trend level)	$P = 0.065$
101	OC symptom dimensions phenotype	Segregation analyses	128 full TS sibs and their mothers (54) and fathers (54)	Dominant major gene effects for factors 1* and 2** and recessive major gene effects for factors 3*** and 4****	* $P < 0.000001$, ** $P < 0.000001$, *** $P < 0.000001$, **** $P < 0.000001$
86	Hoarding dimension phenotype	Genome scan linkage analyses were performed using GENEHUNTER and Haseman-Elston methods	128 full TS sibs and their mothers (54) and fathers (54)	Significant allele sharing was observed for markers at 4q34-35*, by use of GENEHUNTER, and at 5q35.2-35.3** and 17q25***	* $P = 0.0007$, ** $P = 0.000002$, *** $P = 0.00002$
79	OC symptom dimensions phenotype	Two-step analysis of the insertion/deletion polymorphism	180 OCD patients, 112 controls	5-HTTLPR (significant association of long/long haplotype in patients with tics and high scores on 'repeating/counting' factor/dimension)	$P = 0.0013$

TDT: transmission disequilibrium test; TS: Tourette syndrome; OCD: obsessive-compulsive disorder.

En el estudio de (Nestadt et al., 2010) se menciona que se han reportado más de 80 genes candidatos principalmente para los sistemas de neurotransmisión y ratifica la idea de que SLC1A1

ha sido el único consistente. En cuanto a la transmisión del trastorno se sabe que a nivel general la prevalencia del trastorno es de un 1-3% en la población mundial (Eapen, Pauls, & Robertson, 2006; Nicolini et al., 2009). A nivel más específico se ha encontrado que el TOC de inicio temprano es altamente familiar y dos variables clínicas (tics, ordenamiento) están asociadas con el nivel de agregación familiar. Este subtipo de TOC está caracterizado por preponderancia masculina (Miguel et al., 2005), una alta frecuencia de compulsiones no precedidas por obsesiones (Rosario-Campos et al., 2001) alta comorbilidad con tics y síndrome de Tourette (Eichstedt & Arnold, 2001), el fenotipo de inicio temprano de TOC puede considerarse como el subgrupo genéticamente más homogéneo (Miguel et al., 2005). Hanna, Himle, Curtis, and Gillespie (2005) demuestran que la agregación de TOC está principalmente concentrada en familias de pacientes que presentan TOC de inicio temprano, donde el 66% de los pacientes con TOC demostrado tenían un familiar para TOC. En el mismo estudio se reporta que el 45.4% de los casos de familiares en primer grado de pacientes con compulsiones de orden tuvieron TOC confirmado o subumbral, lo cual es consistente con un modelo mendeliano dominante (Eapen et al., 2006; Willour et al., 2004). El nivel de agregación reportado por Hanna ha llegado a ser de un OR de 11.06 el cual supera el encontrado por otros autores de 4.0 como (Hettema, Neale, & Kendler, 2001).

Respecto a la relación del TOC y Tics para este estudio, la presencia del trastorno en familiares de primer grado se incrementa 11 veces en comparación con población control, (do Rosario-Campos et al., 2005) apoyan los hallazgos de Hanna al establecer que la edad de inicio está relacionada con los parientes afectados y la presentación en una tasa significativamente alta de síndrome de Tourette o de tics dentro de los familiares en primer grado (OR: 7.8).

Análisis de segregación de TOC defienden un gen de mayor efecto en la etiología del trastorno (Nestadt et al., 2010; Nestadt, Lan, et al., 2000; Nicolini et al., 2009). Eapen et al. (2006) presentan un análisis de segregación del TOC teniendo en cuenta 5 parámetros, que se ajustan a lo mencionado por otros artículos; a saber, frecuencia de un gen putativo mayor, grado de dominancia, heredabilidad, efecto de un gen mayor como la distancia entre dos homocigotos y la probabilidad de transmisión de un alelo de riesgo de un genotipo heterocigótico, adicionalmente los autores plantean modelos en los que el TOC puede ser por no transmisión, mixto (gen principal con un componente poligénico), poligénico, herencia de locus único (no poligénico). Al respecto (Miguel et al., 2005) sugiere que el TOC puede ser conceptualizado mejor desde un punto de vista genético como un rasgo cuantitativo, donde los mismos genes pueden predisponer a una variedad de fenotipos, lo cual da lugar al siguiente tema que es el establecimiento de endofenotipos y fenotipos clínicos que se basan en la variabilidad del TOC.

Los estudios que pretenden describir las bases genéticas de enfermedades psiquiátricas han tenido un éxito limitado. Según Chamberlain and Menzies (2009) esto se debe a varias razones; a saber, la primera es que existe una imprecisión inherente al diagnóstico de las enfermedades psiquiátricas; se incluyen en un mismo grupo personas que pueden estar sufriendo de un grupo heterogéneo de desórdenes. El segundo factor que dificulta el análisis genético es la complejidad del cerebro como órgano, en tanto moléculas, tipos celulares, expresión de genes, y plasticidad, entre otros.

1.1.2 NEUROANATOMÍA Y VBM

Se han propuesto varias áreas cerebrales y vías relacionadas con TOC. Algunas regiones han sido preferidas sobre otras, de forma que tal vez pueda obviarse el estudio de algunas estructuras que podrían actuar de manera importante sobre el trastorno; además, el desconocimiento de las conexiones entre áreas y la dificultad para evaluar varias regiones al mismo tiempo hace que la investigación a este nivel aún resulte desafiante (Chamberlain & Menzies, 2009).

Abramovitch (2012) realizó una revisión en la que se plantea que las áreas que hacen parte del circuito Fronto-estriado-tálamo-cortical pueden ser importantes en el trastorno y resalta la importancia de las cortezas prefrontal y orbito frontal. Por su parte Aouizerate et al. (2004) proponen que las principales áreas implicadas son la corteza orbitofrontal, relacionada con la significancia que se le atribuye a las consecuencias de las acciones; el cortex cingulado anterior, de importancia en las situaciones de conflicto; la corteza dorsolateral prefrontal, usada para el procesamiento cognitivo de información relevante y esa información cortical sería integrada por el núcleo caudado. En estudios con monos se le ha dado importancia a los núcleos ventral anterior y medial dorsal en la generación de comportamientos de tipos compulsivo y sentimientos de ansiedad generados por manifestaciones neurovegetativas (Rotge et al., 2012).

Dentro de los análisis estructurales descritos en la revisión se mencionan estudios en adultos que demuestran diferencias de volumen en el núcleo caudado y giro frontal, mientras que en niños las diferencias se dan a nivel de mayor volumen en corteza cingulada, tálamo y de menor volumen en el putamen, los autores introducen la morfometría computacional como una poderosa herramienta ampliamente usada en la actualidad; esta técnica ha fortalecido el modelo OFC-estriatal, en el que se propone que hay una reducción en la materia gris en corteza orbitofrontal en pacientes con TOC, Kang et al. (2004) respaldan los hallazgos pero enfatizan en una diferencia en la OFC izquierda y (Menzies et al., 2008) apoyan también la importancia del hallazgo pero hacen hincapié en la importancia de tener en cuenta otras áreas cerebrales.

Por otro lado, Pujol et al. (2004) reportan un incremento bilateral de sustancia gris en el estriado. van den Heuvel et al. (2009) señalan que las diferencias no se limitan a OFC y estriado; afirman además que hay particularidades estructurales según el subtipo de TOC: los pacientes con síntomas de simetría y ordenamiento tenían volúmenes generales reducidos de materia gris, los de contaminación y limpieza presentaban una reducción en caudado bilateral, y los de daño y chequeo con una reducción bilateral de materia gris en lóbulo temporal. Lo anteriormente expuesto apunala la idea de la importancia de precisar los fenotipos clínicos y sus características particulares. Valente et al. (2005) encontraron en una muestra de 19 pacientes que los sujetos con TOC tenían menor volumen de sustancia gris en la corteza cingulada anterior izquierda, corteza asociativa parietal derecha y en el tálamo medial, los autores encontraron una mayor densidad en regiones parahipocampales y corteza orbitofrontal posterior. En un estudio de (Togao et al., 2010) con 26 pacientes y 26 controles se detectaron diferencias no solo en sustancia gris sino también en sustancia blanca, con respecto a la primera, encontraron que los pacientes tenían reducción en corteza prefrontal medial bilateral, área premotora derecha, OFC derecha, dorsolateral prefrontal derecha, y regiones temporales y occipitales bilaterales; en cuanto a materia blanca, los pacientes mostraron un incremento en el extremo anterior derecho de la cápsula interna y OFC derecho, así como una reducción de sustancia blanca en giro cingulado anterior derecho; esas diferencias en sustancia blanca pueden estar relacionadas con anomalías en las vías fronto-estriatales. Choi et al. (2004) encuentran reducción en la corteza orbitofrontal izquierda y la asocian a una dificultad en estrategias organizativas, medidas a partir de la figura compleja de Rey-Osterrieth. En un meta-análisis de Radua, van den Heuvel, Surguladze, and Mataix-Cols (2010) que abarca estudios entre el 2001 y 2010 se encontró que pacientes con trastornos de ansiedad (incluido TOC) muestran disminuida bilateralmente la sustancia gris en el giro cingulado dorsomedial anterior y frontal, mayor volumen en núcleo caudado y lenticular. En el mismo año (Rotge et al., 2010) presentan otro meta-análisis en el que se dice que la densidad de sustancia gris en los pacientes con TOC, en comparación con controles, es menor en regiones corticales parieto-frontales como el giro supramarginal, corteza dorsolateral prefrontal y corteza orbitofrontal y mayor en putamen y corteza prefrontal anterior, los autores no encontraron diferencias entre niños y adultos. A partir de estudios de volumetría basada en voxels (VBM) en pacientes con síndrome de Tourette, un trastorno bastante cercano a TOC, se ha reportado que hay una disminución de la sustancia gris en un grupo neuronal en la zona del giro frontal inferior izquierdo, y al comparar los pacientes que tienen el síndrome en comorbilidad con TOC o TDAH se encontró un incremento de sustancia gris hacia la amígdala izquierda en el segundo grupo (Wittfoth et al., 2012). (Huyser et al., 2013)

Menciona que después de 6 meses de tratamiento con terapia cognitivo conductual no hay cambios en la corteza orbitofrontal.

Los estudios de imagen estructural han dado lugar para afirmar que algunas partes del cerebro funcionan a partir de módulos y que éstos difieren funcionalmente entre pacientes TOC y controles sanos; y sin embargo, los módulos son similares entre los pacientes y sus hermanos no afectados, por lo que se puede considerar un endofenotipo para el trastorno (Peng et al., 2013). Al parecer el hecho de tener menos tejido en algunas áreas para los pacientes TOC puede dificultar el trabajo por módulos de algunos sectores del cerebro y afectar, por ejemplo, el desempeño en funciones ejecutivas; los autores no encontraron un módulo que funcionara para el control cognitivo, que evita la intrusividad de pensamientos en los controles sanos. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el volumen de sustancia gris, según Winkler (2010), se compone de dos rasgos que son el área de superficie y el grosor; y se ha encontrado que la primera está más asociada genética y ambientalmente con el volumen de sustancia gris, por lo que deberían ser analizados de forma separada debido a sus orígenes genéticos.

1.2 BASES CLÍNICAS

El TOC está definido por la presencia de obsesiones y compulsiones (American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force., 2013; American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., 2000). Las obsesiones son pensamientos, urgencias o imágenes persistentes y recurrentes que se experimentan como intrusivas y no deseadas, por su parte las compulsiones son comportamientos repetitivos o acciones mentales que el individuo siente que se deben ejecutar ante la obsesión o unas reglas rígidamente establecidas; dichas obsesiones y compulsiones generan pérdidas de tiempo significativas, deterioro de la vida cotidiana, y en el caso de los adultos, el individuo reconoce la exageración de sus conductas y pensamientos. Una herramienta para ampliar el diagnóstico y descripción clínica de la enfermedad son subtipos o fenotipos clínicos y los endofenotipos. En la quinta versión del manual diagnóstico el trastorno se pone en un capítulo aparte seguido pero diferenciado de los trastornos de ansiedad.

1.2.1 ENDOFENOTIPOS Y FENOTIPOS CLÍNICOS

Para Miguel et al. (2005) una mejor descripción de los fenotipos clínicos debería facilitar los estudios genéticos, neurobiológicos, ambientales y de respuesta a tratamientos, de esa forma, diseccionar el fenotipo en sus componentes menos complejos puede ser una herramienta

importante para la identificación de genes susceptibles para TOC. McKay et al. (2004) hacen un acercamiento a las clasificaciones que se han hecho del TOC desde una perspectiva crítica, los objetivos de hacer una clasificación según los autores es facilitar la comunicación entre los profesionales, realizar una teorización de la patología, predecir el curso del trastorno e identificar los tratamientos pertinentes. Son varios los tipos de clasificaciones que se han realizado. Entre las más comunes están las Dicotómicas, inicio temprano vs tardío, tics -no tics, PANDAS no PANDAS, presencia/ausencia de psicoticismo, entre otros; según síntomas, comorbilidad y tipo de compulsión.

Las clasificaciones que han dado más resultado y que guardan coherencia con los análisis por endofenotipos son las clasificaciones por subtipos del trastorno, logro obtenido en virtud a la aplicación de pruebas estandarizadas que van más allá de los criterios establecidos por el DSM IV-TR (American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., 2000) entre los inventarios que se usan para la evaluación del TOC están el Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOCI), Padua, compulsive activity checklist (CAC), y el Y-BOCS, en el que se hará énfasis por ser uno de los más completos y reportados en la literatura, y porque cuenta con versiones validadas en español.

El Y-BOCS cuenta con una entrevista semiestructurada, una lista de chequeo de alrededor de 60 síntomas, organizados en 8 categorías de obsesión y 7 de compulsiones. Esta entrevista tiene en cuenta factores como simetría y organización, contaminación y limpieza y “obsesiones puras” (McKay et al., 2004; Nicolini et al., 2009; Pinto et al., 2008). Se ha reportado que los subtipos por síntomas los TOC con rituales de limpieza y chequeo tienen una prevalencia del 75% (McKay et al., 2004), mientras que los rituales múltiples, perfeccionismo, conteo, repetición, simetría, lentitud y acaparadores tienen una prevalencia del 12%. Entre los subtipos basados en síntomas se encuentran:

- Contaminación y limpieza: se han encontrado dos tipos de pacientes con rituales de lavado; angustia por la contaminación sin miedo al daño y angustia con miedo a dañar a otros al no ejecutar el ritual (Feinstein, Fallon, Petkova, & Liebowitz, 2003).
- Obsesiones de daño y rituales de chequeo: no querer hacer daño a otros
- Obsesiones sin compulsiones aparentes: mal llamadas obsesiones puras, las compulsiones son pensamientos más que actos observables.
- Acaparadores: uno de los subtipos más genera incapacidad.

Subtipos basados en comorbilidad (McKay et al., 2004; Nestadt et al., 2003)

- Tics
- Trastornos de personalidad

- Ansiedad
- Trastornos del estado de ánimo
- Trastornos de la conducta alimentaria
- Tricotilomanía

Por otro lado se considera que es posible que el neuroticismo, personalidad OC y TOC sean expresiones alternativas de la misma vulnerabilidad subyacente (Miguel et al., 2005). Alternativamente, esos tres fenotipos podrían representar entidades genéticas distintas, una representando la vulnerabilidad como tal y las demás otro tipo de desórdenes. Ver figura 1.

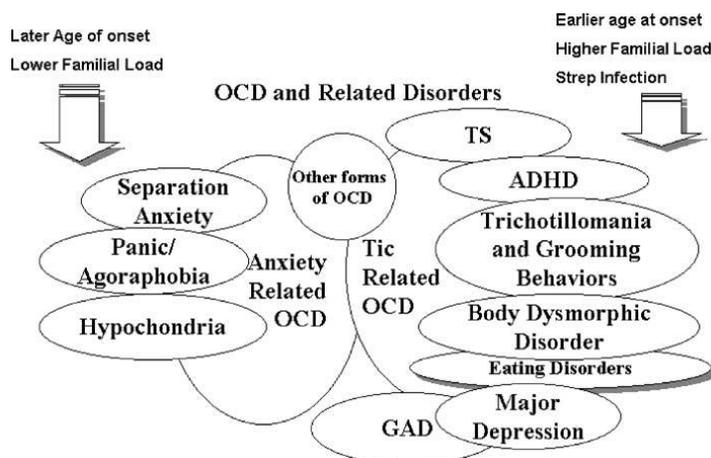


Figura 1. Trastornos asociados con TOC, imagen tomada de (Miguel et al., 2005).

Los endofenotipos son rasgos asociados a condiciones específicas pero que no incluyen algún aspecto de la manifestación clínica del síndrome bajo estudio (Gottesman & Gould, 2003; Miguel et al., 2005), lo que permitiría asumir que el número de genes requeridos para producir las variaciones en TOC son menores que aquellos involucrados en producir el diagnóstico. Según (Nestadt et al., 2010; Viswanath, Janardhan Reddy, Kumar, Kandavel, & Chandrashekar, 2009) medidas de dominios cognitivos específicos se han encontrado asociados con TOC; adicionalmente varios estudios han encontrado una naturaleza familiar con mediciones afectadas en parientes normales de pacientes con TOC (Menzies et al., 2007).

El estudio de las enfermedades complejas representa un reto para las neurociencias; sin embargo, los recientes avances permiten hacer modelos jerárquicos de los diferentes aspectos relacionados con la enfermedad y tenerlos en cuenta como niveles secuenciales que van desde los genes al diagnóstico, Chamberlain and Menzies (2009) plantean que a nivel de sistemas, el cerebro puede ser estudiado con pruebas neuropsicológicas o imágenes funcionales, los primeros siendo

rápidos y económicos y los segundos más costosos pero con mucha mayor sensibilidad de los cambios cerebrales. Adicionalmente permiten identificar si la patología es heredable a ese nivel y que tanto afecta los fenotipos clínicos. Los endofenotipos son una herramienta para acercar los genotipos que han sido tan esquivos a las enfermedades psiquiátricas (Chamberlain & Menzies, 2009).

Para Chamberlain, Blackwell, Fineberg, Robbins, and Sahakian (2005) la principal dificultad que tienen los pacientes TOC es su incapacidad para inhibir ideas y comportamientos. Por lo que tareas Go-NoGo son de uso frecuente en neuropsicología del trastorno; en dichas tareas los sujetos aprenden una acción y deben inhibirla en ciertas circunstancias. Thomas, Gonsalvez, and Johnstone (2014) mediante una tarea de ese tipo diseñada por ellos, encontraron que los pacientes tenían menor inhibición en comparación con población sana y esto se relacionaba con negatividad de la onda N2 en regiones parietales; sin embargo que dicha falta de inhibición no es específica al trastorno sino que hace parte del espectro de ansiedad.

Para otros autores la principal disfunción de pacientes con TOC es a nivel de funciones ejecutivas y los reportes de deterioro en memoria son secundarios a la falla ejecutiva de generación e implementación de estrategias organizativas para la codificación (Kuelz, Hohagen, & Voderholzer, 2004; Olley, Malhi, & Sachdev, 2007). Dentro de los dominios evaluados en las pruebas neuropsicológicas se incluye la tarea ejecutiva de *set-shifting* donde se pretende medir la aparente inhabilidad de los pacientes con TOC de parar comportamientos repetitivos; una de las pruebas más empleadas para este fin ha sido el “Wisconsin Card Sorting Test” (Abbruzzese, Ferri, & Scarone, 1995; Bishara et al., 2010; Rao, Reddy, Kumar, Kandavel, & Chandrashekar, 2008), a través del uso de esta prueba se ha encontrado que los pacientes TOC y sus familiares en primer grado presentan una ejecución pobre en esta tarea. Por otro lado, en “Iowa Gambling Task” (da Rocha et al., 2008; Toplak, Sorge, Benoit, West, & Stanovich, 2010) se pretende simular una situación de toma de decisiones de la vida real, tras la aplicación de esta prueba se ha encontrado que pacientes y familiares muestran una dificultad consistente en la toma de decisiones. La atención en ocasiones se incluye dentro de las funciones ejecutivas; sin embargo, Kuelz et al. (2004) mencionan que el rango de atención, la atención sostenida y selectiva parecen no estar afectados en pacientes con TOC. Otras pruebas usadas con el Trail Making Test que mide velocidad motora, flexibilidad, memoria de trabajo y secuenciamiento, el Stroop que evalúa la velocidad de procesamiento y la inhibición conductual sin componente motor (Lewin et al., 2014) y la torre de Londres o torre de Hanoi que evalúan planeación y toma de decisiones con componente motor.

1.3 FACTORES AMBIENTALES

A nivel ambiental se ha propuesto que una de las posibles causas del inicio temprano del TOC es la infección por estreptococo. Grisham, Anderson, and Sachdev (2008) reportan un estudio en el que un grupo de niños expuestos a infección por estreptococo generó una serie de síntomas TOC, llevando a establecer que los niños padecían de “pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection” (PANDAS). Al respecto (Miguel et al., 2005) menciona que la tasa de TOC encontrada en familiares de pacientes con TOC generado por infección con estreptococo (PANDAS) es la misma que para TOC de familiares con niños de TOC confirmado (no por infección). Al respecto hay dos posturas según el autor, la primera es que el TOC de inicio temprano comparte los mecanismos subyacentes con el generado por estreptococo; la segunda es que dada la alta frecuencia con la que los niños se exponen a infecciones por estreptococo, la asociación reportada sea espuria y corresponda más a aspectos genéticos mencionados anteriormente. Según los mismos autores, se ha reportado que eventos estresantes o traumáticos pueden ser una factor de riesgo para la enfermedad, pues en las historias de vida de los pacientes con TOC se reportan más eventos estresantes y de mayor impacto que en el caso de controles normales, (Albert, Maina, Ravizza, & Bogetto, 2002) mencionan que cuando la diferencia entre el TOC familiar y el no familiar es que los individuos que tienen un TOC de origen no familiar reportan eventos estresantes de mayor impacto y con mayor frecuencia antes del inicio del trastorno.

2. Planteamiento del Problema

Se pensaba que el trastorno obsesivo compulsivo era una enfermedad rara que afectaba solamente 1 de cada 1000 personas (Kalra & Swedo, 2009); sin embargo, el avance en los diagnósticos ha permitido encontrar que el trastorno tiene una prevalencia a nivel mundial que está entre el 1- 4% (Angst et al., 2004) para el caso de los adultos; en cuanto a niños (Kalra & Swedo, 2009) mencionan que la prevalencia está entre el 1 y el 2.3%. A nivel de Latinoamérica los estudios de trastornos mentales apenas están en desarrollo (Organización Panamericana de la Salud, 2010) y particularmente en Colombia no existen estudios publicados acerca de la prevalencia del TOC.

Acero y Vásquez (2007), en un análisis de los casos que se presentan en la unidad de Psiquiatría Infantil del Hospital de la Misericordia en la ciudad de Bogotá, reportan que cerca del 20% de los niños a nivel mundial sufren de una enfermedad mental incapacitante, y que entre las más relevantes se encuentran los trastornos de ansiedad. En el análisis que hacen Acero y Vásquez se encuentra que la segunda causa más frecuente de consulta son los trastornos de ansiedad, siendo el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) el de mayor frecuencia.

A pesar de los datos que se tienen a nivel mundial y del informe local de Acero y Vasquez no existen estudios reportados en la literatura del trastorno obsesivo compulsivo en Colombia para adultos y niños. La falta de esa información dificulta conocer las características del trastorno en nuestro país, no permite reconocer su relevancia y por lo tanto no se ejecutan proyectos con el fin de profundizar en la comprensión de este tipo de enfermedades. Hacen falta estudios que aborden el fenómeno desde una perspectiva integral donde tengan en cuenta los aspectos clínicos del trastorno, los endofenotipos y las características genéticas asociadas al mismo y que han sido reportadas en la literatura científica internacional. Por lo tanto se quiere saber si los 5 polimorfismos analizados, 4 pruebas neuropsicológicas para funciones ejecutivas y diferencias de volumen en sustancia gris están asociados con la presencia del trastorno obsesivo compulsivo en esta muestra de niños colombianos. Un estudio de este tipo es relevante a nivel internacional en la medida que se ponen a prueba los análisis clínicos y biológicos reportados que han generado resultados divergentes en cuanto al estudio del TOC.

3. JUSTIFICACIÓN

En Colombia no existen estudios reportados acerca de las características del trastorno obsesivo compulsivo en nuestra población, por tanto resulta fundamental realizar una serie de investigaciones que analicen el fenómeno desde distintas perspectivas. Es por eso que un estudio que reúna aspectos clínicos, neuropsicológicos y genéticos abrirá las posibilidades de investigaciones y generación de conocimiento respecto al TOC en sus distintos niveles. Por otro lado, los estudios de polimorfismos genéticos son una herramienta que permite un diagnóstico más preciso y una mayor especificidad en los tratamientos posibles para TOC, beneficiando tanto a los usuarios de servicios de psiquiatría, como a sus cuidadores. En ese mismo orden de ideas, al hacer una investigación en niños se van a analizar las características iniciales de la enfermedad y se evitarán algunos de los aspectos que aumentan la heterogeneidad de la misma en el caso de estudios con adultos.

Adicionalmente, y en términos de la generación de conocimiento, un análisis de características genéticas de pacientes colombianos diagnosticados con TOC permite la comparación de estos casos con los que se han reportado a nivel mundial. Así, al disponer de mejor información respecto a los trastornos psiquiátricos mayor importancia va a cobrar el estudio de los mismos y el interés por apoyar investigaciones en ese nivel. Los datos de esta investigación servirán como insumo a futuros trabajos en áreas básicas y aplicadas, que posteriormente permitirán una mayor divulgación de las características de esta enfermedad para el personal de salud, docentes y familiares de niños con TOC, disminuyendo el impacto a largo plazo sobre la vida de los pacientes y permitiendo la detección de síntomas tempranos, que algunas veces pueden ser subvalorados hasta que el trastorno es mucho más evidente y ha interferido de manera negativa en la vida del paciente. En esa misma vía, a nivel social es posible iniciar las investigaciones de los efectos del trastorno en el desarrollo escolar y procesos de integración social, y cuál es el curso que siguen a lo largo de su vida en estos aspectos.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterización clínica, genética, neuropsicológica e imagenológica de pacientes entre 7 y 17 años diagnosticados con TOC que llegan a servicios de psiquiatría infantil en un hospital de la ciudad de Bogotá.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Poner a prueba el diagnóstico clínico para TOC que se hace a los consultantes de psiquiatría infantil que llegan al hospital.

Asociar los resultados genéticos con endofenotipos neuropsicológicos para toma de decisiones, flexibilidad e inhibición conductual.

Comparar los resultados de la muestra con lo reportado en otros estudios nacionales y otras poblaciones.

Establecer las frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos de genes del sistema serotoninérgico: transportador de serotonina 5-HTT (polimorfismo 5-HTTLPR), y receptor de serotonina 5-HT2A (polimorfismo -1438 A/G)

Establecer las frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos de genes del sistema glutamatérgico: transportador de glutamato SLC1A1 (variante rs301434)

Establecer las frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos del gen para la enzima MAO y enzima COMT1 (polimorfismo Val158Met).

Analizar volúmenes de sustancia gris en casos y controles a partir de neuroimagen estructural.

5. METODOLOGÍA

Este trabajo está compuesto de 4 estudios. El primero es un estudio de casos y controles de 11 a 17 años que se encontraran escolarizados, el segundo toma a 36 probandos de ese grupo y a sus dos padres para hacer un análisis de asociación genética con familias. Pacientes y controles fueron evaluados con pruebas para diagnóstico y severidad de TOC, pruebas neuropsicológicas para toma de decisiones, flexibilidad e inhibición conductual y análisis de polimorfismos genéticos. El tercer estudio toma a los pacientes y controles de la primera muestra que tuvieran las pruebas genéticas, de ansiedad y neuropsicológicas completas para buscar posibles asociaciones entre genotipos y desempeño en funciones ejecutivas y por último en el cuarto estudio, se tomaron 15 pacientes y 15 controles que estuvieran entre 11 y 18 años de edad para análisis de morfometría basada en vóxeles (VBM).

Los pacientes fueron capturados del servicio de psiquiatría infantil del Hospital de la Misericordia en la ciudad de Bogotá y los controles se tomaron en su mayoría de un colegio distrital del sur de Bogotá.

5.1 Participantes

Para el estudio de casos y controles se tuvieron en cuenta 63 pacientes, con una media de edad de 13 años y 65 controles con media de edad de 10.35 años con diagnóstico confirmado de TOC a partir de los criterios de DSM IV, entrevista por psiquiatría y Y-BOCS.

En el estudio familiar, se investigaron 36 familias nucleares en las que uno de los miembros era un paciente (niño-adolescente del grupo anterior) y sus dos padres.

Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión en el grupo de pacientes:

- Tener una edad al momento del diagnóstico menor a 18 años y nacionalidad colombiana.
- Haber recibido el diagnóstico o haber confirmado el diagnóstico de TOC
- Tener por lo menos uno de los padres.
- Estar en condiciones de contestar la encuesta y de proporcionar una muestra de sangre.
- Aceptar participar en el estudio mediante consentimiento informado y por escrito diligenciado por sus padres.

Como criterios de exclusión se tuvieron en cuenta:

- Diagnóstico de retardo mental, enfermedades neurológicas o metabólicas y dependencia a sustancias.

Los criterios de inclusión de los controles fueron estar dentro del mismo rango de edad de los pacientes, no estar diagnosticado en ningún desorden del comportamiento, no estar tomando medicamentos psiquiátricos y tener un puntaje inferior a 25 en la prueba Scared.

Para los análisis de VBM se tomaron 15 pacientes del primer estudio que estuvieran entre 11 y 18 años y que quisieran participar del análisis y 15 controles sin historial de enfermedades psiquiátricas pareados uno a uno por edad y sexo.

5.2 Procedimientos

5.2.1 Análisis Clínico

Se entrevistó a cada paciente y familiar, con presencia de uno de los psiquiatras del servicio y un psicólogo para realizar el diagnóstico basado en los criterios del DSM-IV-TR, ver anexo 1.

Se aplicó tanto a pacientes y controles la escala Y-BOCS y las listas de chequeo y severidad de la misma escala, la evaluación se complementó con la Prueba Goodman para síntomas obsesivos y la prueba Scared para síntomas asociados a ansiedad.

5.2.2 Análisis de Endofenotipos

Se aplicaron el test stroop de colores y palabras para medir inhibición de la respuesta, el Trail Making Test (TMT) para habilidades motoras y seguimiento espacial, el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) para evaluar flexibilidad comportamental, y la torre de Londres como tarea para evaluar el planeación y toma de decisiones. (Las pruebas aparecen en el anexo 2).

5.2.3 Análisis Genético

Posteriormente, y previa aceptación por medio de la firma de un consentimiento y asentimiento informado (Anexo 3), enmarcado dentro de las disposiciones legales vigentes internacional y nacionalmente, se procedió a la toma de una muestra de sangre periférica, previa asepsia y antisepsia. En casos en los que los controles o el paciente prefirieron una muestra por saliva se tomó una muestra de aproximadamente 1.5 ml; este material se depositó en tubos estériles de 50ml, la muestra se tomó antes de la comida o después de 10 minutos de haber comido y lavado

la boca. Las muestras de saliva se congelaron hasta su procesamiento. En el caso de muestras de sangre, la muestra almacenada se descongela, y se somete a una serie de procesos de lisis osmótica con buffers salinos hipotónicos y detergentes. El ADN se aísla utilizando el kit de extracción de ZYMO Research®.

- Polimorfismos a evaluar

Transportador de serotonina 5-HTT (polimorfismo 5-HTTLPR) (Perez, Brown, Vrshek-Schallhorn, Johnson, & Joiner, 2006)

Receptor de serotonina 5-HT2A (polimorfismo -1438 A/G) (Nomura & Nomura, 2006)

Enzima COMT1 (polimorfismo Val158Met) (Wang et al., 2009)

Transportador de glutamato SLC1A1 (variante rs301434) (Arnold et al., 2006)

Enzima MAO: polimorfismo Fnu4H1. (Karayiorgou et al., 1999).

- Identificación de Genotipos

Los polimorfismos se escogieron a partir de la revisión de literatura con respecto a la genética del trastorno y los posibles efectos de variaciones genéticas sobre la etiología del mismo. Los genes analizados se relacionan con el funcionamiento de neurotransmisores y del eje cortico-estriado-tálamo-cortical, mencionado anteriormente. En la tabla 3 se encuentran los SNPs que fueron tenidos en cuenta.

Tabla 3. SNPs evaluados en este estudio en pacientes, padres y controles.

SNP	Cromosoma	Gen	Localización relativa al gen	Alelos	MAF	Ancestral
rs25531	17	5-HTT	Región promotora	A/G	C=0.109/239	A
rs4680	22	COMT	Exón 4	A/G	A=0.389/850	G
rs6315	13	5-HTR2A	cerca de la región promotora	A/G	C=0.018/40	A

rs6323	X	MAO-A	Exón 8	G/T	G=0.331/549	T
rs301434	9	SLC1A1	Región intrónica	A/G	C=0.376/822	A

Se utilizaron tres formas diferentes de identificación, basadas en PCR convencional. El procedimiento básico consiste en la amplificación de fragmentos de interés a partir de un par de *primers*, los 4 desoxinucleótidos trifosfatos (DNTPs) y la acción de la enzima Taq, esto permite crear millones de copias de la secuencia objetivo (Kolmodin & Birch, 2002). La PCR es un proceso repetitivo que requiere tres pasos fundamentales; a saber, denaturación de la doble cadena de ADN molde, anillamiento de los dos *primers* de oligonucleótidos al molde de cadena sencilla y extensión enzimática de los *primers* para producir las copias que van a servir como copias en las siguientes repeticiones (Kolmodin & Birch, 2002). En las tablas 4 y 5 se pueden ver las condiciones que fueron usadas para cada gen. Con 5-HTTLPR se hizo la PCR convencional recién mencionada en la que se usan dos *primers*. Para el polimorfismo de la Enzima COMT1 (polimorfismo Val158Met) se siguió la metodología propuesta por (Q. Liu, Thorland, Heit, & Sommer, 1997) en la que se hace una PCR bidireccional usando cuatro *primers*; 2 externos (P y Q) y dos internos (A y B), en esta metodología uno de los alelos es amplificado en una dirección y el otro en la contraria, esta técnica es ventajosa para diferenciar fácilmente homocigotos de heterocigotos; para los últimos se amplifican tres segmentos y dos para los primeros. Con el gen para receptor de serotonina 2A se siguió una PCR convencional con dos *primers*, una vez se obtenía el amplificado se comprobaba que hubiera una buena cantidad de producto para poder hacer la genotipificación a partir de RFLPs, que consiste en el reconocimiento y corte de secuencias específicas de ADN por medio de una enzima de restricción; para el caso de usó la enzima MspI de Fermentas®, el producto se mezcla con un buffer y la enzima y es dejado en incubación a 37° por 16 horas. Los polimorfismos para MAO-A y el transportador de Glutamato la PCR, con el fin de aumentar la especificidad, se hizo PCR convencional pero con la técnica de *mismatch*, descrita por (Ayyadevara, Thaden, & Shmookler Reis, 2000; Stadhouders et al., 2010) en este caso se utilizan tres primers, dos *forward* y un *reverse* para aumentar la especificidad y la discriminación ente homocigotos y heterocigotos, se preparan dos mezclas maestras diferentes con cada *primer forward* y se amplificará solamente si el sujeto tiene determinado polimorfismo. En el anexo 4 se muestran ejemplos de la manera en la que se ven los geles de cada polimorfismo. En la tabla A del anexo 5 se muestran los *primers* usados para la identificación de los genotipos de cada gen.

Tabla 4. Preparación de las mezclas maestras para cada SNP. Las unidades están en μL

*se hacen 2 mezclas, una por cada primer forward

**preparación para primer 1

***preparación para primer 2

	SNP	HTTLPR	HT2A	COMT	SLC1A1*	MAO-A*
Material						
Buffer	1,25	1,25	2	2	2	
Primer Forward	1	1	P	0,75	0,5	0,5
			A	1,5		
Primer Reverse	1	1	B	0,75	0,5	0,5
			Q	0,75		
DNTPs	1,0	1	1	1	1	
MgCl₂	0,75	1	0,6	0,8	0,8**	0,6***
H₂O	6,4	3,9	1,07	4,1	4,1	4,3
DMSO	--	1,25	0,5	--	--	
Taq	0,1	0,1	0,08	0,1	0,1	
ADN	1	2	1	1	1	

Tabla 5. Condiciones de PCR para el termociclador

* temperatura para primer Fw1 y 2 respectivamente

	SNP	HTTLPR	HT2A	COMT	SLC1A1*	MAO-A*
Paso						
Denaturación	x 1	94° x 3'	94° x 3'	94° x 3'	95° x 4'	95° x 4'
Denaturación		94° x 15''	94° x 15''	94° x 15''	95° x 45''	95° x 45''
Anillamiento	x 35	68° x 30''	65° x 30''	65° x 30''	57° x 45''	58°/52° x 30''*
Extensión		72° x 2'	72° x 2'	72° x 2'	72° x 1'	72° x 1'
Extensión	x 1	72° x 5'	72° x 5'	72° x 3'	72° x 10'	72° x 10'
Almacenamiento	x 1	8 x ∞				

5.2.4 Neuroimagen-Morfometría Basada en Vóxeles (VBM)

Después de tener imágenes estructurales de cerebro es necesario establecer las diferencias entre los grupos. La VBM es una herramienta diseñada para poder establecer dichas diferencias a partir de la comparación de componentes locales de tejido como sustancia gris y blanca

(Ashburner & Friston, 2001), las diferencias en sustancia gris las detecta calculando las diferentes intensidades de la sustancia después de un proceso de suavizado.

- Sujetos

La comparación morfométrica se hizo con 15 pacientes con una media de edad de 14.9 años y 15 controles con una media de edad de 14.5 años. Se seleccionaron pacientes de la muestra usada en los análisis genéticos y neuropsicológicos que cumplieran con el rango de edad, mientras que los que se encontraban fuera del rango fueron excluidos. Todos los pacientes reciben o han recibido tratamiento con SSRI o clomipramina. El criterio de selección para los participantes del grupo control fue que no tuvieran historial psiquiátrico ni psicológico. Los participantes en este grupo fueron seleccionados en colegios del distrito. Se excluyeron pacientes y controles que tuvieran historial relacionado con retraso en el desarrollo cognitivo.

- Adquisición de las imágenes y VBM

Las imágenes fueron adquiridas con un resonador Philips de 3-T, Matrix de 220, tamaño de voxel de 1*1*1, Echo time: 90, Gap 0, 160 cortes, TR = 7.9, TE = 3.8, FOV: 240 en una secuencia MPRAGE, flip angle 90.

La morfometría basada en voxels fue ejecutada con el paquete SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, United Kingdom), corrido en Matlab R2013b (Mathworks, Sherborn, Massachusetts). El primer paso fue convertir las imágenes de formato DICOM a NIFTI con el programa Dcm2nii (Chris Rorden's MRICron, copyright 2012) posteriormente se hizo la segmentación de las imágenes para identificar automáticamente los tipos de tejido (sustancia gris, sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo, y hueso). Luego se creó una plantilla específica para el estudio con base en las imágenes T1 de los 30 los sujetos, el objetivo de la plantilla es incrementar la agudeza de la alineación intersujetos modelando cada cerebro a partir de millones de parámetros, simultáneamente alinea las sustancia gris y blanca de cada cerebro en una plantilla; por último las imágenes se van a normalizar al espacio MNI a partir de suavizado (smoothing) con un Kernel Gaussiano de 12mm. Con esos criterios se hizo el procesamiento para pasar al análisis estadístico.

5.3 Análisis Estadístico.

Este trabajo tiene en cuenta dos estudios; por un lado casos y controles y por otro un estudio de asociación en familias. Para en análisis de casos y controles se hizo una comparación de las frecuencias alélicas y genotípicas de los diferentes polimorfismos tenidos en cuenta para el estudio con el fin de establecer alelos de riesgo asociados con el trastorno o con endofenotipos (Lewis, 2002). El cálculo de frecuencias alélicas y genotípicas se hizo con el programa plink (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>) y la comparación de esas frecuencias con otras poblaciones se hizo gracias a lo reportado en el HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) como: ASW (A): African ancestry in Southwest USA; TSI (T): Tuscan in Italy; CEU (C): Utah residents with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection; MEX (M): Mexican ancestry in Los Angeles, California. Los datos se manejaron en formato PED y MAP para ser analizados en el software PLINK. El equilibrio de Hardy Weinberg fue determinado en la muestra por un test χ^2 en el programa PLINK. En este estudio se tomó como desviación de HWE un p-value < 0.001 .

Se realizaron pruebas de asociación genética para cada SNP con la hipótesis nula de que no están asociados con el trastorno. La prueba de asociación se realizó mediante χ^2 basado en una tabla de contingencia de 2x3, para el conteo de genotipos y llevar a cabo el test de asociación se usó el programa PLINK.

Se estimaron los Odds Ratio (OR) para establecer el factor de riesgo dado por cada SNP para casos vs controles; es decir, cuál es la probabilidad que el trastorno se presente comparado con la probabilidad que esté ausente en casos Vs controles. Cuando dicho OR es mayor a 1 se considera que el alelo o genotipo es de riesgo, si por el contrario es menor a 1 sería protector. Los OR para los SNPs se realizaron con PLINK.

Para el análisis por familias se realizaron análisis estadísticos de asociación para los diversos alelos y genotipos con el diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo utilizando la prueba TDT (Transmisión Disequilibrium Test) en el programa PLINK. La prueba de desequilibrio de transmisión es una prueba de asociación para estudios basados en familias para la detectar presencia de relación entre un marcador y un rasgo.

Para los análisis relacionados con pruebas neuropsicológicas se corrió una prueba para comprobar normalidad de los datos y de acuerdo con los resultados se seleccionó la herramienta estadística pertinente. Para la comparación general entre los puntajes y subpuntajes de las pruebas se hicieron pruebas de comparación de medias, para dichos análisis se utilizaron los programas Excel e IBM SPSS Statistics 19. Con el análisis de genotipos y pruebas neuropsicológicas, se llevó

a cabo una regresión logística, con el fin de conocer cuáles de los marcadores genéticos se relacionan con los puntajes obtenidos en las pruebas independientemente del trastorno, para ello se consideró el siguiente modelo lineal generalizado: $y \sim \text{Binomial}(p) \text{logit}(p) = X B$, Donde B, son los coeficientes de regresión de las variables independientes, p es la probabilidad de presentar la patología, por lo que la idea es evaluar si dichos coeficientes no son significativos (B=0), lo que indicaría que dichos genotipos no tienen efecto en la probabilidad de padecer el trastorno

Para mantener la confidencialidad de los pacientes se asignaron códigos, evitando así usar sus nombres. Las consideraciones éticas son tenidas en cuenta en el anexo 6(Dobson & Barnett, 2008).

Para el análisis estadístico de las neuroimágenes se usó SPM8, entre los grupos se hicieron comparaciones de las medias de volumen de sustancia gris basados en la teoría de campo aleatorio Gaussiano. Los datos son presentados por medio del software xjview y wfupickatlas a partir de xjview y WFU Pickatlas que se basa en la base de datos de Talairach Daemon (<http://www.talairach.org/daemon>).

6. RESULTADOS

El estudio se divide en dos partes, por un lado el estudio de casos y controles y por el otro el estudio de asociación en familias mediante tríos. Para el estudio de casos y controles a nivel genético se tuvieron en cuenta 63 pacientes con una media de edad de 13 años de los cuales 27 fueron de sexo masculino y 36 de sexo femenino todos los sujetos de este grupo llegaron al servicio de psiquiatría infantil del Hospital de la Misericordia. En cuanto a los controles se tomó una muestra de 69 pacientes con una media de edad de 10.7 años de los cuales 32 corresponden al sexo masculino y 37 al femenino, los sujetos de este grupo hacían parte de colegios distritales de la ciudad y para las edades entre 16 y 17 años se tomaron sujetos en una universidad del noroccidente de la ciudad, se tomaba como criterio para pertenecer a este grupo tener un diagnóstico descartado de ansiedad. En la tabla 6 se presentan las características generales de cada grupo en clínica, edad y género. Para el estudio de familias se tomaron en cuenta 36 tríos compuestos por el niño/a como paciente y los dos padres.

6.1 Evaluación Clínica

Los pacientes que llegan al servicio de Psiquiatría Infantil del Hospital de la Misericordia en su mayoría vienen remitidos de otras instituciones o profesionales para el manejo más específico de un trastorno en particular. Una vez los pacientes son recibidos en el servicio se les hace un ingreso para tener en cuenta elementos básicos de historia clínica y proceder a la entrevista a paciente y padres y uso de pruebas para diagnóstico. Tanto a los pacientes como a los controles se les aplicaron pruebas de diagnóstico y tamizaje a nivel clínico como la escala Scared para evaluar comportamiento asociado a ansiedad, YBOCS, subescalas YBOCS y Goodman para síntomas asociados a TOC. Posteriormente se aplicaron 4 pruebas neuropsicológicas, cada prueba contiene subpuntajes, con el fin de evaluar endofenotipos asociados a desempeño en funciones ejecutivas. Del WCST que evalúa flexibilidad comportamental se tomaron en cuenta los puntajes de: respuestas correctas, respuestas incorrectas, número de categorías completas, porcentaje de perseveración y porcentaje de conceptualización; para el TMT que evalúa exploración espacial compleja con componente motor se tuvieron en cuenta las respuestas correctas y el tiempo de ejecución, para la prueba Stroop que mide inhibición comportamental se tuvo en cuenta solamente el puntaje de interferencia y para la torre de Londres que mide planeación se tuvo en cuenta el número de ensayos y el tiempo promedio de ejecución para las 5 tarjetas.

Tabla 6. Características generales de pacientes y controles

Grupo	Sexo		Edad	N
	Femenino %	Masculino %		
Pacientes	58.2	42.8	13	63
Controles	53.63	46.37	10.7	69

La evaluación neuropsicológica se hizo a partir de la selección de algunos puntajes que incluyen las pruebas. Con el fin de tener datos más precisos, escoger las herramientas estadísticas adecuadas y presentar conclusiones ajustadas a la realidad, a los datos se les hicieron pruebas de normalidad antes de hacer comparaciones o correlaciones, si los datos cumplen con los criterios de normalidad se utilizaron estadísticos paramétricos y si no lo cumplían, pruebas no paramétricas. Se debe tener en cuenta que las estimaciones a partir de pruebas no paramétricas no son concluyentes y deben ser tenidas en cuenta como tendencias. Si se tiene en cuenta que en las pruebas de normalidad se asume como hipótesis nula que la población se distribuye normalmente, si el p-valor es menor a alfa la hipótesis nula se rechaza y se asume que los datos no tienen una distribución normal, por el contrario si el p-valor es mayor a alfa, la hipótesis no puede ser rechazada y se asume que los datos siguen una distribución normal.

El primer análisis, posterior a las características antes mencionadas a nivel clínico, fue la comparación entre pacientes y controles para los puntajes de las pruebas neuropsicológicas. En este caso se tuvieron en cuenta los 33 pacientes que presentaron dichas pruebas y 31 controles que cumplían con un puntaje inferior a 22 para la prueba Scared y que se descartara cualquier tipo de error en la aplicación. En la tabla 7 se puede observar la evaluación de normalidad para los puntajes en las pruebas para pacientes y controles. Como se puede ver en la tabla hay normalidad en los datos de los controles para las respuestas erróneas en WCST ($p=0,583$), Porcentaje de Perseveración en WCST ($p=0,481$), Porcentaje de Conceptualización ($p=0,517$), Tiempo en TMT ($p=0,566$), Interferencia en Stroop ($p=0,270$) y Tiempo Promedio en Torre con ($p=0,808$). Es interesante notar que esos puntajes de normalidad sólo se encontraron en los puntajes de los sujetos controles, para los pacientes en ninguna de las pruebas se encontró una distribución normal en los datos.

Tabla 7. Evaluación de normalidad para los subpuntajes de las pruebas neuropsicológicas.

Grupo	Shapiro-Wilk
-------	--------------

		Estadístico	gl	Sig.
Respuestas Correctas en WCST	Control	,926	32	,030
	Pacientes	,856	33	,000
Respuestas Erróneas en WCST	Control	,973	32	,583*
	Pacientes	,887	33	,003
Número de Categorías en WCST	Control	,911	32	,012
	Pacientes	,813	33	,000
Porcentaje de Perseveración	Control	,969	32	,481*
	Pacientes	,763	33	,000
Porcentaje de Conceptualización	Control	,971	32	,517*
	Pacientes	,903	33	,007
Respuestas Correctas en TMT	Control	,750	32	,000
	Pacientes	,694	33	,000
Tiempo en TMT	Control	,972	32	,566*
	Pacientes	,909	33	,009
Interferencia en Stroop	Control	,960	32	,270*
	Pacientes	,846	33	,000
Número de ensayos Torre	Control	,903	32	,007
	Pacientes	,867	33	,001
Tiempo Promedio en Torre	Control	,980	32	,808*
	Pacientes	,920	33	,018

Para poder hacer una comparación entre los datos se debió hacer a partir de la prueba U de Mann-Whitney que es la versión no paramétrica de la tradicional t de Student para la comparación de muestras independientes. En la tabla 8 se pueden ver los datos al respecto. Con esta prueba se encuentran diferencias en 4 de los 5 subpuntajes de la prueba WCST; a saber, Respuestas Erróneas en WCST ($p=0,020$), Número de Categorías en WCST ($p=0,050$), Porcentaje de Perseveración ($p=0,010$) y Porcentaje de Conceptualización ($p=0,016$). Los controles tuvieron más respuestas incorrectas, más perseveración y a su vez realizaron menos categorías y su puntaje de conceptualización fue menos con respecto a los controles, cabe aclarar que estos puntajes al ser de la misma prueba están relacionados, ver figuras 2A, 2B y 3. En las demás pruebas no se alcanzaron niveles de significancia para establecer diferencias entre los pacientes y controles.

Tabla 8. Prueba Mann-Whitney-Wilcoxon para muestras independientes

Respuestas Correctas en WCST	Respuestas Erróneas en WCST	Número de Categorías en WCST	Porcentaje de Perseveración	Porcentaje de Conceptualización
------------------------------	-----------------------------	------------------------------	-----------------------------	---------------------------------

U de Mann-Whitney	431,000	351,000	382,500	332,000	344,500
W de Wilcoxon	959,000	912,000	910,500	893,000	872,500
Z	-1,276	-2,325	-1,961	-2,580	-2,410
Sig. asintót. (bilateral)	,202	,020*	,050*	,010*	,016*
	Respuestas Correctas en TMT	Tiempo en TMT	Interferencia en Stroop	Número de ensayos Torre	Tiempo Promedio en Torre
U de Mann-Whitney	472,500	470,500	420,000	473,500	412,000
W de Wilcoxon	1000,500	1031,500	981,000	1001,500	973,000
Z	-,800	-,755	-1,417	-,731	-1,523
Sig. asintót. (bilateral)	,424	,450	,156	,465	,128

Figura 2A y 2B. Respuestas erróneas y Número de categorías en WCST

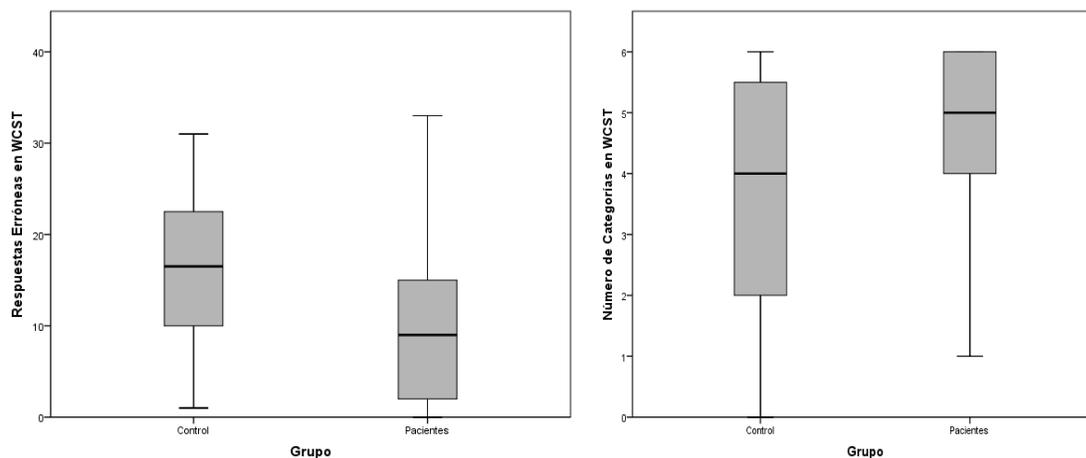
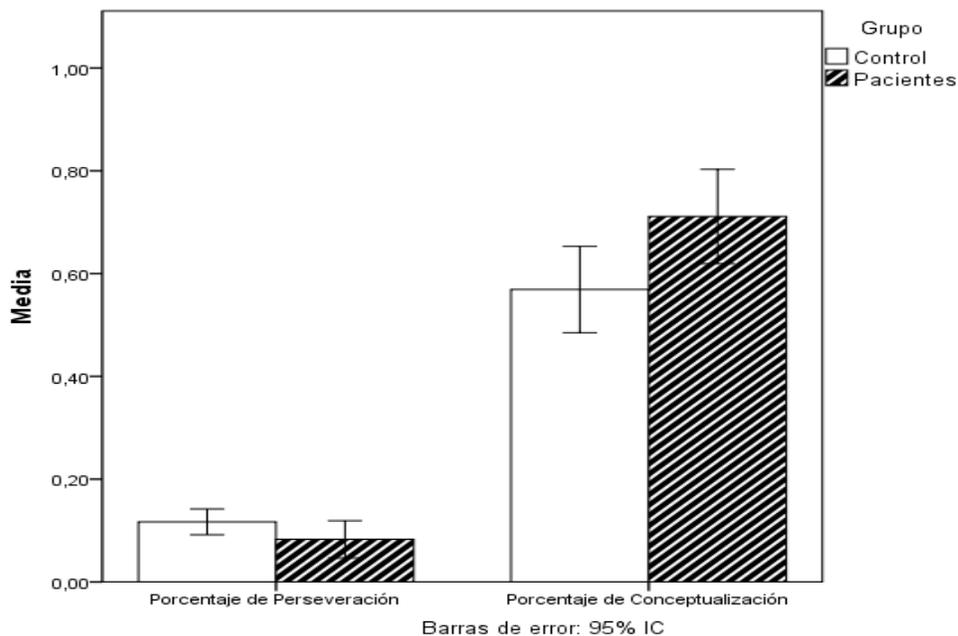


Figura 3. Porcentaje de conceptualización y de perseveración en WCST.



Posteriormente, al obtener que pacientes y controles no diferían a nivel genético para los polimorfismos escogidos, se hizo un análisis en el que se asumieron los diferentes genotipos como categorías a las que pertenecían los sujetos, sin discriminar entre pacientes o controles, en total fueron 70 sujetos, 31 del grupo TOC y 39 de los controles con puntajes inferiores a 25 en Scared. Con esos datos se llevaron a cabo análisis de regresión logística, donde las variables independientes son los resultados de cada una de los pruebas neuropsicológicas, esto se realiza con el fin de evaluar si alguna de ellas está relacionada con la presencia de cierta organización de alelos. En cada tabla se encuentran los polimorfismos y un intercepto que el programa toma al azar; dicho intercepto consiste en un grupo de 5 genotipos uno de cada polimorfismo que se usa para comparar los demás, los puntajes positivos están relacionados con un incremento en el atributo para ese genotipo en comparación con el intercepto y una puntaje negativo una disminución.

Para la prueba WCST se encontraron los siguientes resultados. En la tabla 9 se puede ver que los genotipos AG de HT2A ($p=0,001$) y SLC1A1 ($p=0,004$) están asociados con una disminución en el número de respuestas correctas, el porcentaje de errores perseverativos aumenta en asociación con el genotipo GG de MAO-A, ver tabla 10; y para el puntaje de perseveración se encontró que el genotipo AG de SLC1A1 está asociado con mayor perseveración y menos conceptualización, tablas 11 y 12.

Tabla 9. Prueba de regresión para número de respuestas correctas en WCST.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	3,533	0,114	30,912	0
HTTLPR 14/16	0,059	0,06	0,993	0,321
HTTLPR 16/16	0,115	0,073	1,588	0,112
COMT AG	0,063	0,091	0,688	0,491
COMT GG	0,058	0,093	0,624	0,533
HT2A AG	-0,211	0,064	-3,291	0,001*
HT2A GG	-0,004	0,073	-0,056	0,955
MAO GT	-0,121	0,066	-1,844	0,065
MAO TT	0,012	0,065	0,177	0,859
SLC1A1 AA	-0,086	0,053	-1,643	0,1
SLC1A1 AG	-0,246	0,086	-2,858	0,004*

Tabla 10. Prueba de regresión para porcentaje de errores perseverativos en WCST.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	74,492	16,614	4,484	0
HTTLPR 14/16	-5,853	8,163	-0,717	0,477
HTTLPR 16/16	-3,087	10,14	-0,304	0,762
COMT AG	-14,191	13,39	-1,06	0,294
COMT GG	-12,504	13,838	-0,904	0,371
HT2A AG	-9,346	9,091	-1,028	0,309
HT2A GG	-0,476	10,702	-0,044	0,965
MAO GT	-20,1	8,901	-2,258	0,028*
MAO TT	-20,965	9,017	-2,325	0,024*
SLC1A1 AA	-1,656	7,258	-0,228	0,821
SLC1A1 AG	11,994	11,422	1,05	0,299

Tabla 11. Prueba de regresión para porcentaje de perseveración,

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	5,443	6,378	0,853	0,397
HTTLPR 14/16	-2,619	3,168	-0,827	0,412
HTTLPR 16/16	-2,417	3,941	-0,613	0,542
COMT AG	2,968	4,97	0,597	0,553
COMT GG	5,126	5,093	1,006	0,319
HT2A AG	4,905	3,624	1,354	0,182
HT2A GG	0,95	4,14	0,229	0,819
MAO GT	0,332	3,547	0,094	0,926
MAO TT	-2,869	3,561	-0,806	0,424
SLC1A1 AA	3,27	2,85	1,147	0,256
SLC1A1 AG	10,423	4,467	2,333	0,024*

Tabla 12. Prueba de regresión para conceptualización en WCST.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	83,387	15,749	5,295	0
HTTLPR 14/16	1,51	7,823	0,193	0,848
HTTLPR 16/16	2,643	9,73	0,272	0,787

COMT AG	-5,902	12,273	-0,481	0,633
COMT GG	-13,884	12,574	-1,104	0,275
HT2A AG	-16,784	8,947	-1,876	0,066
HT2A GG	3,445	10,221	0,337	0,737
MAO GT	-4,316	8,759	-0,493	0,624
MAO TT	1,918	8,794	0,218	0,828
SLC1A1 AA	-8,776	7,037	-1,247	0,218
SLC1A1 AG	-22,749	11,029	-2,063	0,044*

En la prueba TMT se encontró una tendencia hacia mayores tiempos de ejecución para los sujetos que tenían el genotipo 16/16 ($p=0.067$) de HTTLPR en comparación con 14/14, ver tabla 13. Para la prueba Stroop no se encontraron diferencias entre los genotipos asociadas al puntaje. Para la torre de Londres se tuvieron en cuenta 3 puntajes; a saber, Tiempo Promedio ponderado: Se promedió el tiempo llevado a cabo por cada una de las cinco tarjetas previamente ponderado por el número de intentos realizados sobre el número de intentos máximo, este promedio le da más peso a los tiempos en las pruebas más difíciles; Tiempo Total: Solamente se consideró el tiempo total de la prueba sin tener en consideración la dificultad de la prueba ni el número de intentos realizados; Ensayos Total: Se considera el número de ensayos total realizado en las cinco pruebas y Número de errores perseverativos. Para el tiempo ponderado se encontró que el atributo aumenta cuando los sujetos tienen el genotipo GG de SLC1A1 ($p=0.025$), mientras que el tiempo total está más asociado al genotipo 16/16 de HTTLPR, ver tabla 14. Para el número de ensayos y perseveración no se encontraron diferencias significativas entre los genotipos.

Tabla 13. Prueba de regresión para tiempo de ejecución en TMT.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	68,775	17,044	4,035	0
HTTLPR 14/16	7,586	8,467	0,896	0,374
HTTLPR 16/16	19,686	10,531	1,869	0,067+
COMT AG	7,108	13,282	0,535	0,595
COMT GG	15,363	13,609	1,129	0,264
HT2A AG	-0,019	9,683	-0,002	0,998
HT2A GG	-9,904	11,062	-0,895	0,375
MAO GT	-16,188	9,479	-1,708	0,094
MAO TT	-6,988	9,517	-0,734	0,466
SLC1A1 AA	3,216	7,616	0,422	0,675
SLC1A1 AG	-2,144	11,937	-0,18	0,858

Tabla 14. Prueba de regresión para tiempo ponderado y tiempo total en la ejecución de la Torre de Londres.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	3,349	0,89	3,764	0
Httpr 30	0,125	0,442	0,282	0,779
Httpr 32	0,891	0,55	1,621	0,111
Comt AG	0,112	0,693	0,162	0,872
Comt GG	0,243	0,71	0,341	0,734
Ht2a AG	-0,606	0,505	-1,2	0,236
Ht2a GG	-0,531	0,577	-0,919	0,362
Mao GT	-0,149	0,495	-0,3	0,765
Mao TT	-0,083	0,497	-0,168	0,867
Glu AG	0,069	0,398	0,174	0,863
Glu GG	1,443	0,623	2,315	0,025*
	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	49,032	9,093	5,392	0
Httpr 30	5,97	4,517	1,322	0,192
Httpr 32	18,784	5,618	3,343	0,002*
Comt AG	5,074	7,086	0,716	0,477
Comt GG	0,74	7,26	0,102	0,919
Ht2a AG	-0,064	5,166	-0,012	0,99
Ht2a GG	0,004	5,901	0,001	1
Mao GT	-6,152	5,057	-1,217	0,229
Mao TT	-3,338	5,077	-0,657	0,514
Glu AG	-2,397	4,063	-0,59	0,558
Glu GG	4,688	6,368	0,736	0,465

En este trabajo se hizo la estandarización y análisis de 5 polimorfismos reportados en la literatura en asociación con trastorno obsesivo compulsivo. Para la estandarización se siguieron las recomendaciones de los artículos relacionados.

6.2 Distribución de los alelos de los 5 SNPs en pacientes con TOC y controles.

El equilibrio de Hardy Weinberg da cuenta de que no hay factores que estén generando mutación o selección de las frecuencias alélicas o genotípicas. Se asume como hipótesis nula que los SNPs se encuentran en equilibrio. La evaluación se hizo a partir del programa PLINK y se puede notar en la tabla 15 que los 5 polimorfismos se encuentran en equilibrio para las dos poblaciones. Las frecuencias alélicas se distribuyeron como se puede ver en la tabla 16, las frecuencias genotípicas pueden verse en la misma tabla.

Tabla 15. Equilibrio de Hardy Weinberg y frecuencias genotípicas

CHR	SNP	TEST	A1	A2	GENO	O(Hettema et al.)	E(Hettema et al.)	P
-----	-----	------	----	----	------	-------------------	-------------------	---

9	SLC1A1	ALL	G	A	10/47/68	0.376	0.3924	0.65	
9	SLC1A1	AFF	G	A	6/26/29	0.4262	0.4289		1
9	SLC1A1	UNAFF	G	A	4/21/39	0.3281	0.3505	0.7192	
13	5HT2A1438	ALL	A	G	25/59/33	0.5043	0.4977		1
13	5HT2A1438	AFF	A	G	15/25/21	0.4098	0.4952	0.1981	
13	5HT2A1438	UNAFF	A	G	10/34/12	0.6071	0.4994	0.1792	
17	HTTLPR	ALL	A	G	33/62/33	0.4844	0.5	0.7256	
17	HTTLPR	AFF	A	G	15/32/16	0.5079	0.4999		1
17	HTTLPR	UNAFF	A	G	18/30/17	0.4615	0.4999	0.6194	
22	COMTVa158Met	ALL	A	G	13/68/45	0.5397	0.4678	0.1263	
22	COMTVa158Met	AFF	A	G	9/35/19	0.5556	0.4874	0.3141	
22	COMTVa158Met	UNAFF	A	G	4/33/26	0.5238	0.439	0.1619	
23	MAOA	ALL	G	T	4/34/34	0.4722	0.4132	0.3894	
23	MAOA	AFF	G	T	2/18/17	0.4865	0.4178	0.4496	
23	MAOA	UNAFF	G	T	2/16/17	0.4571	0.4082	0.6877	

Tabla 16. Frecuencias alélicas para el estudio de casos y controles

		HTTLPR		COMT		HTR2A		MAO A		SLC1A1	
	Alelo	14	16	A	G	A	G	G	T	A	G
Pacientes	N	62	64	53	73	55	67	39	83	84	38
	%	49,2	50,8	42,1	57,9	45,1	54,9	32,0	68,0	68,9	31,1
Controles	N	66	64	41	85	54	58	41	85	99	29
	%	50,8	49,2	32,5	67,5	48,2	51,8	32,5	67,5	77,3	22,7

Para el caso del estudio con familias se utilizaron 36 tríos, compuestos por un probando (el niño o niña diagnosticado con TOC) y los dos padres. A los tres se les tomó muestra de sangre, solo se les tomaron pruebas neuropsicológicas a los pacientes y no a los padres puesto que en una recolección anterior de pacientes no se tuvieron en cuenta dichas pruebas y el N no sería el suficiente para establecer relaciones genes-pruebas en el estudio con familias. Las frecuencias alélicas se pueden ver en la tabla 17.

Tabla 17. Frecuencias alélicas en tríos.

Sexo	HTTLPR	COMT	HTR2A	MAO A	SLC1A1
------	--------	------	-------	-------	--------

		Masc	Fem	14	16	A	G	A	G	G	T	A	A
Paciente	N	10	26	34	38	34	38	27	43	20	52	48	24
	%			47,2	52,8	47,2	52,8	38,6	61,4	27,8	72,2	66,7	33,3
Padre	N			42	30	27	45	30	42	28	44	47	25
	%			58,3	41,7	37,5	62,5	41,7	58,3	38,9	61,1	65,3	34,7
Madre	N			30	42	30	42	25	47	18	54	50	22
	%			41,7	58,3	41,7	58,3	34,7	65,3	25,0	75,0	69,4	30,6
Total	N			106	110	91	125	82	132	66	150	145	71
	%			49,1	50,9	42,1	57,9	38,3	61,7	30,6	69,4	67,1	32,9

6.3 ASOCIACIÓN

Después de haber analizado el equilibrio y las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs, se puso a prueba la asociación entre tener cierto genotipo y tener el trastorno, teniendo en cuenta un nivel de confianza de mínimo el 5%. Los genotipos que tienen un mayor nivel de asociación con riesgo del trastorno son SLC1A1 con un OR de 1,46 y COMT con un OR de 1.487, sin embargo, este riesgo no es significativo pues tienen una P de 0.1905 y 0.1358 respectivamente. Ver tabla 18. Para las familias se llevó a cabo un análisis TDT y tampoco se encontraron asociaciones significativas entre los genotipos y la presencia del trastorno, adicionalmente cabe resaltar que la tendencia que se acaba de mencionar en el estudio de casos y controles no se encuentra en el análisis de tríos. Ver tabla 19.

Tabla 18. Análisis de asociación para casos y controles

CHR	SNP	BP	A1	F_A	F_U	A2	CHISQ	P	OR
9	SLC1A1	4582082	G	0.3083	0.2339	A	1.714	0.1905	1.46
13	5HT2A1438	87655454	A	0.4417	0.4907	G	0.5503	0.4582	0.8209
17	HTTLPR	28545248	A	0.5	0.5159	G	0.063	0.8018	0.9385
22	COMTVal158Met	19951271	A	0.4113	0.3197	G	2.225	0.1358	1.487
23	MAOA	43591036	G	0.3118	0.2824	T	0.1845	0.6675	1.152

Tabla 19. Análisis de asociación para familias (TDT)

CHR	SNP	BP	A1	A2	T	U	OR	CHISQ	P
9	SLC1A1	4582082	G	A	13	14	0.9286	0.03704	0.8474
13	5HT2A1438	87655454	A	G	16	16	1	0	1
17	HTTLPR	28545248	A	G	12	18	0.6667	1.2	0.2733
22	COMTVa158Met	19951271	A	G	23	17	1.353	0.9	0.3428
23	MAOA	43591036	G	T	6	12	0.5	2	0.1573

En la tabla 20 se hace una comparación de las frecuencias alélicas y genotípicas de los casos y controles con cuatro de las poblaciones reportadas en la base de datos de HapMap. Las población de comparación fueron: ASW (African ancestry in Southwest USA), TSI (Tuscan in Italy), CEU (Utah residents with Northern and Western European ancestry) y MEX (Mexican ancestry in Los Angeles, California). Es llamativo notar que para esta muestra y estos polimorfismos en particular hay similitudes en las frecuencias alélicas y genotípicas entre la población del estudio y población de ancestros mexicanos.

Tabla 20. Frecuencias alélicas y genotípicas de los genes del estudio en comparación con las reportadas en el HapMap.

	COL	ASW	TSI	CEU	MEX
SLC1A1					
GG	0,080	0.189	0.375	0.336	0.100
GA	0,376	0.547	0.398	0.531	0.380
AA	0,544	0.264	0.227	0.133	0.520
A	0,732	0.538	0.426	0.538	0.710
G	0,268	0.462	0.574	0.462	0.290
MAO-A					
GG	0,138	0.057	0.205	0.168	0.200
GT	0,374	0.264	0.205	0.177	0.240
TT	0,488	0.679	0.591	0.655	0.560
G	0,323	0.200	0.303	0.243	0.320
T	0,677	0.800	0.697	0.757	0.680
HTTLPR					
AA	0,258				
AG	0,484				
GG	0,258				
A	0,500				
G	0,500				
COMT					
AA	0,103	0.113	0.205	0.248	0.160
AG	0,540	0.283	0.511	0.460	0.460
GG	0,357	0.604	0.284	0.292	0.380
A	0,373	0.255	0.460	0.478	0.390
G	0,627	0.745	0.540	0.522	0.610
5-HT2A					

AA	0,214	
AG	0,504	
GG	0,282	NO REPORTADO
A	0,466	
G	0,534	

Se hizo un análisis un análisis de supervivencia para evaluar el impacto de cada uno de los marcadores genéticos en la edad de inicio de la enfermedad, para ello se realiza la estimación de Kaplan Meier (Hosmer, Lemeshow, & May, 2008) donde se estima la función de supervivencia para cada genotipo; cabe aclarar que en este estudio no se cuenta con un dato preciso del inicio del trastorno sino que se está tomando en cuenta la edad con la que los pacientes asisten al servicio de psiquiatría infantil. El único genotipo que tuvo una asociación con la edad de consulta fue el A/A para el polimorfismo de 5-HT2A, siendo protector, en la medida de que los pacientes llegan a una mayor edad sin presentar el trastorno cuando tienen dicho polimorfismo, ver figura 4 y tabla 21.

Figura 4. Análisis de supervivencia. 5-HT2A

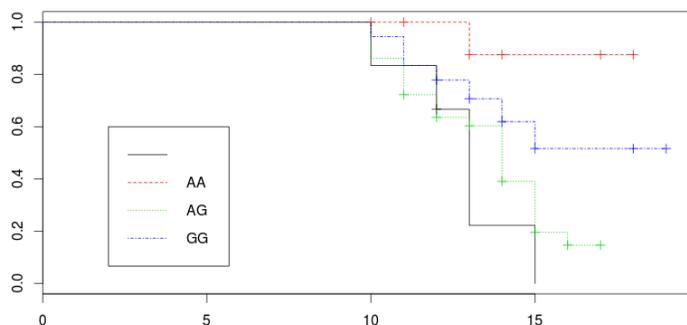


Tabla 21. Análisis de supervivencia según los genotipos

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	16,566	2399,545	0,007	0,994
Httlpr 30	0,074	0,787	0,095	0,925
Httlpr 32	0,451	0,952	0,473	0,636
Comt AA	-2,519	3393,47	-0,001	0,999
Comt AG	-0,785	3393,47	0	1
Comt GG	-0,118	3393,469	0	1
Ht2a AA	-3,172	1,627	-1,949	0,051*
Ht2a AG	0,069	1,358	0,051	0,96
Ht2a GG	-1,584	1,421	-1,115	0,265
Mao GG	-14,097	2399,545	-0,006	0,995

Mao GT	-15,376	2399,545	-0,006	0,995
Mao TT	-14,369	2399,545	-0,006	0,995
Glu AA	-0,611	1,086	-0,562	0,574
Glu AG	-0,402	1,111	-0,362	0,718

6.4 VBM

Utilizando un valor $p < 0.01$ se encontraron 2 agrupamientos (clusters) en los que el volumen de sustancia gris era mayor en los controles en comparación con los pacientes con TOC, el primero con 203 vóxeles, cuyo pico corresponde a una región en la corteza temporal superior derecha, con 98 vóxeles. Ver tablas 21, 22 y figuras 5A-5C. El otro agrupamiento contaba con apenas 18 vóxeles y corresponde a la corteza occipital medial izquierda.

Tabla 22. Valores p ajustados para cada volumen (Máscara ROI) con $p < 0.01$

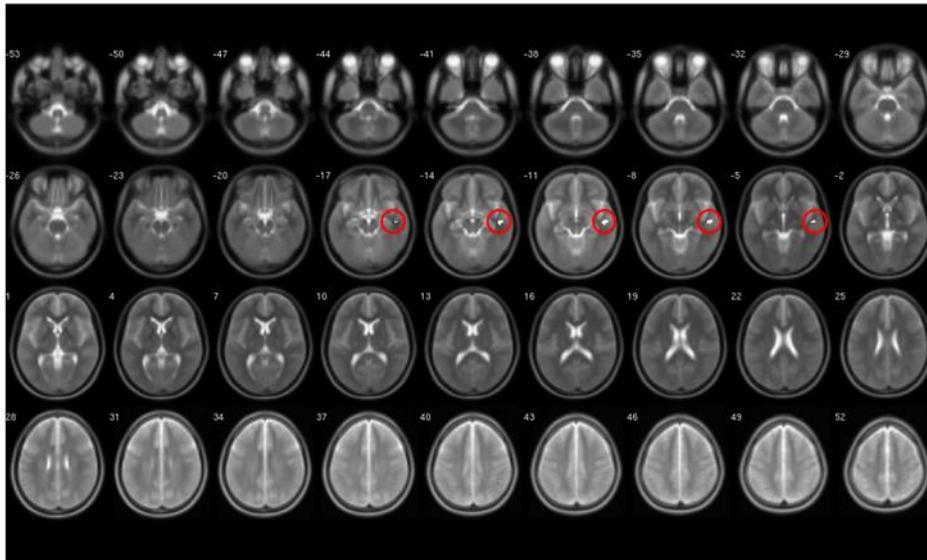
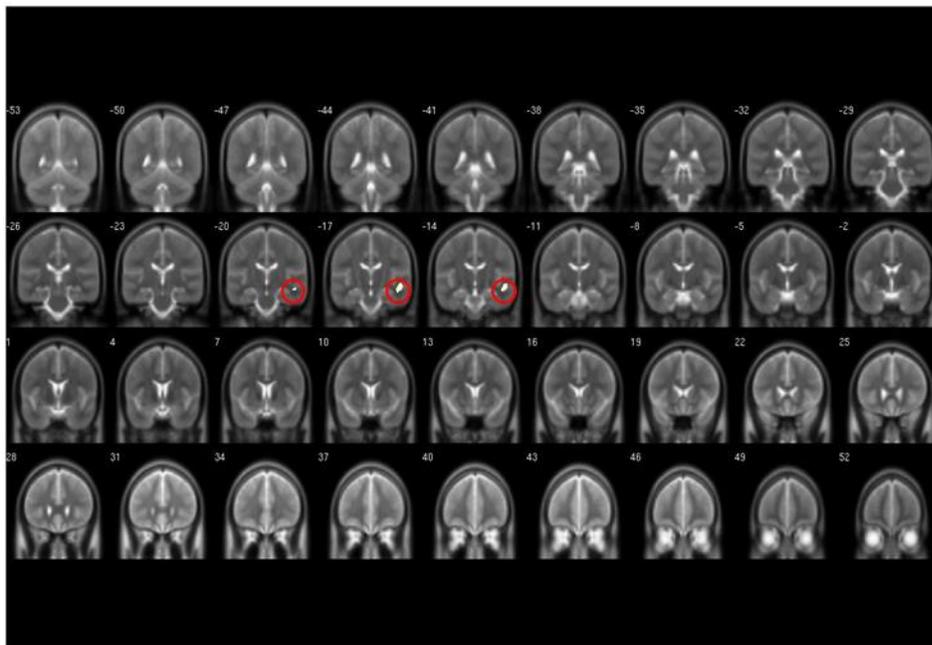
Set-level		Cluster-level			Peak-level					x,y,z(mm)		
<i>P</i>	<i>C</i>	<i>P_{FWE-corr}</i>	<i>K_E</i>	<i>P_{uncorr}</i>	<i>P_{FWE-corr}</i>	<i>q_{FDR-corr}</i>	<i>T</i>	<i>Z</i>	<i>P_{uncorr}</i>			
0.984	2	0.989	203	0.743	0.981	0.965	2.77	2.58	0.005	52	-15	-9
		0.997	18	0.943	0.996	0.965	2.54	2.39	0.008	-39	-58	1

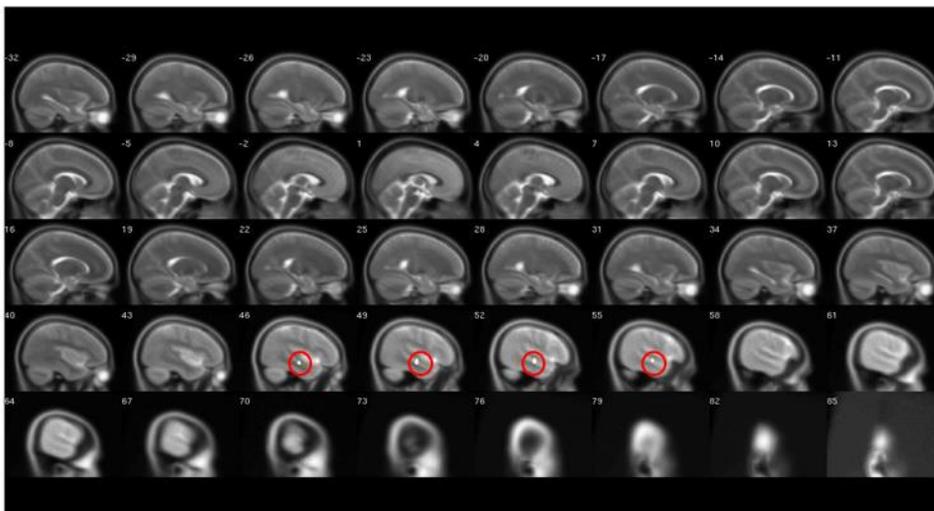
Tabla 23. Estadísticas y etiquetas para el agrupamiento 1: Agrupamiento con pico en (52.5, -15, -9)

Label	Voxels	mean T	Std of T
Temporal_Sup_R	98	2.5941	0.0828
Temporal_Mid_R	70	2.6043	0.0835

Figura 5A, 5B y 5C. A: Vista horizontal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.01$, B: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.01$, C: Vista sagital de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.01$

A

**B****C**



Se hizo una prueba adicional para investigar otras áreas que pueden ser de más interés para investigaciones posteriores usando una $p < 0.05$. en este caso se encontraron 10 agrupamientos de vóxeles de sustancia gris en menor volumen para pacientes en contraste con los controles. En las gráficas y tablas se muestran las áreas con un volumen incrementado. Los picos de los agrupamientos 1 y 2 corresponden a las áreas mencionadas en la anterior tabla sin embargo con una $p < 0.05$ el número de vóxeles asociados se incrementa a 1799 para el primero y a 457 para el segundo, los demás incrementos de sustancia gris en los controles corresponden a giro fusiforme izquierdo, corteza temporal inferior bilateral, corteza medial frontal, corteza frontal superior, área supramarginal derecha y cortezas temporal inferior y medial derecha, ver tablas 23 y 24. En las figuras 5A, 5B y 5C se pueden ver las áreas implicadas con un $p < 0.01$, espaciadas a 3mm y organizadas en 9 columnas y 4 filas a partir de Xjview, en las figuras 6A, 6B y 6C se pueden ver las equivalentes a una $p < 0.05$ espaciadas a 4mm.

Tabla 24. Valores p ajustados para cada volumen (Máscara ROI) con $p < 0.05$

Set-level		Cluster-level			Peak-level					x,y,z(mm)		
P	C	$P_{FWE-corr}$	K_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z	P_{uncorr}			
0,834	10	0,999	1799	0,583	0,981	0,965	2,77	2,58	0,005	52	-15	-9
					1.000	0.965	2.03	1.95	0.026	46	-37	-6
		1.000	457	0.805	0.996	0.965	2.54	2.39	0.008	-39	-58	1
		1.000	215	0.877	0.999	0.965	2.30	2.18	0.015	-48	-84	-23
					1.000	0.965	1.98	1.91	0.28	-54	-73	-21
					1.000	0.965	1.91	1.84	0.033	-56	-69	-21

1.000	157	0.899	1.000	0.965	2.24	2.13	0.016	-56	-27	-29
			1.000	0.965	1.81	1.76	0.039	-48	-24	-36
			1.000	0.965	1.76	1.71	0.044	-51	-22	-36
1.000	103	0.923	1.000	0.965	2.16	2.06	0.019	28	11	45
1.000	134	0.909	1.000	0.965	2.08	1.99	0.023	-21	23	37
1.000	54	0.949	1.000	0.965	1.91	1.85	0.032	42	37	39
1.000	83	0.933	1.000	0.965	1.91	1.84	0.033	40	-51	-12
1.000	32	0.964	1.000	0.965	1.85	1.79	0.037	46	-73	15
1.000	5	0.989	1.000	0.965	1.75	1.70	0.045	54	3	12

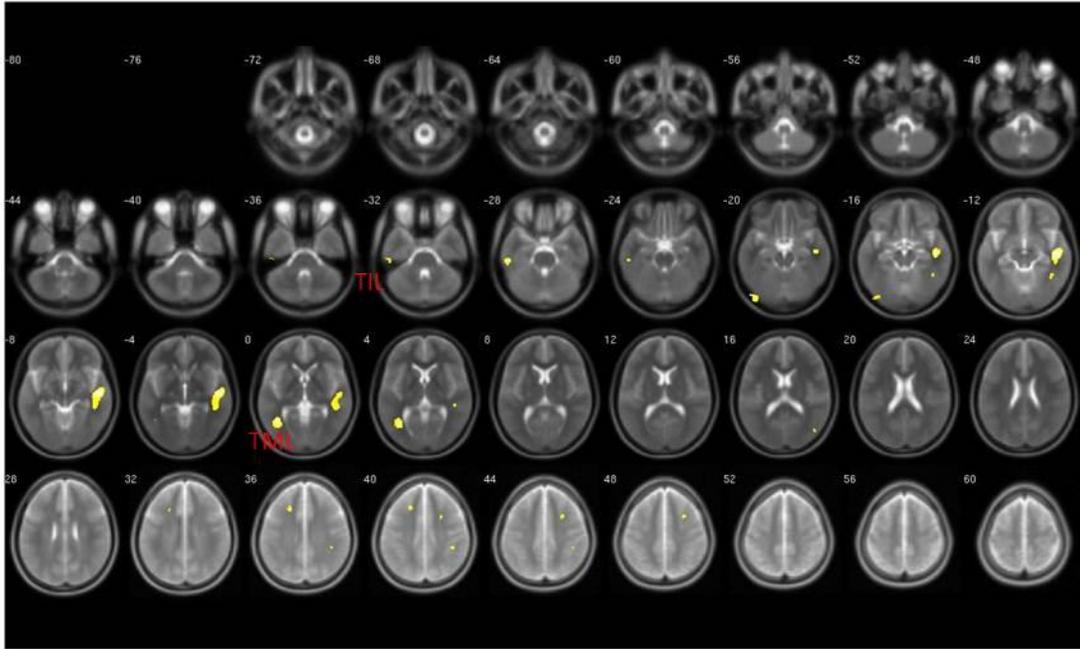
Tabla 25. Estadísticas y etiquetas para el agrupamiento 1-10

Label	Voxels	mean T	Std of T
Cluster 1: Peak (52.5 -15 -9)			
Voxels:1799, Peak T:2.7727, Mean T:2.0302, Std T: 0.2777			
Temporal_Sup_R	760	2.0612	0.2856
Temporal_Mid_R	480	2.0569	0.3050
Hippocampus_R	2	1.7792	0.0114
Temporal_inf_R	1	1.7184	0.0000
Cluster 2: Peak (-39 -58.5 1.5)			
Voxels:457, Peak T:2.5441, Mean T:2.0400, Std T: 0.2357			
Temporal_Mid_L	145	1.9833	0.1990
Occipital_Mid_L	129	2.0598	0.2520
Cluster 3: Peak (-48 -84 -22.5)			
Voxels:215, Peak T:2.2950, Mean T:1.8989, Std T: 0.1536			
Fusiform_L	11	1.7341	0.0240
Cerebelum_Crus_L	8	1.7542	0.0448
Cluster 4: Peak (-55.5 -27 -28.5)			
Voxels:157, Peak T:2.2402, Mean T:1.8995, Std T: 0.1472			
Temporal_Inf_L	112	1.8955	0.1437
Cluster 5: Peak (28.5 10.5 45)			
Voxels:103, Peak T:2.1614, Mean T:1.8772, Std T: 0.1205			

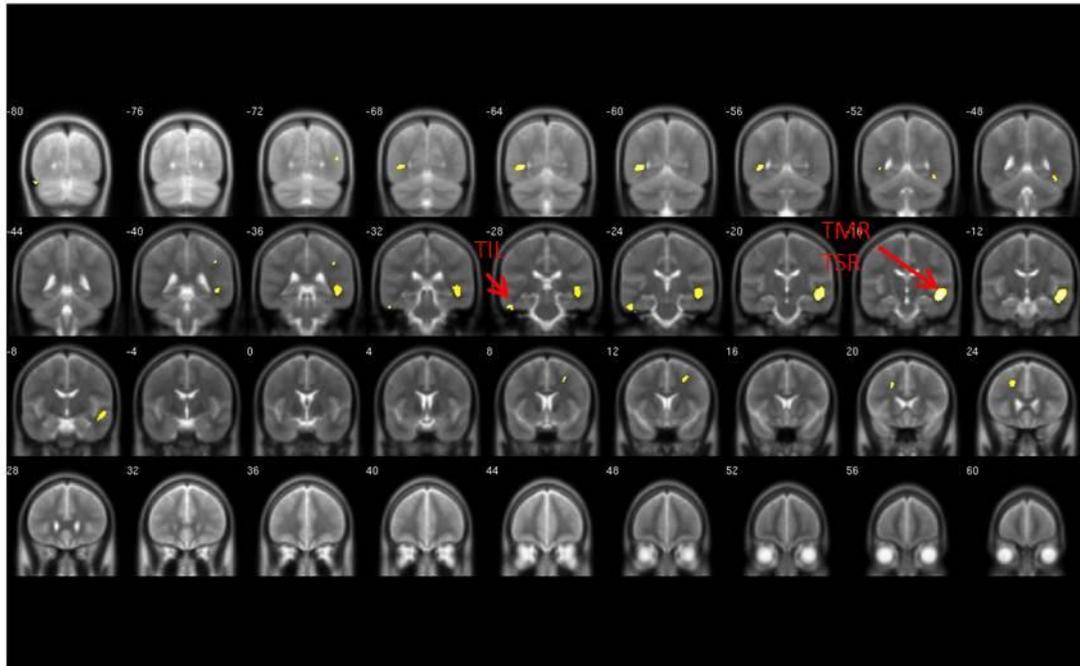
Frontal_Mid_R	65	1.8838	0.1249
Cluster 6: Peak (-21 22.5 37.5)			
Voxels:134, Peak T:2.0817, Mean T:1.8640, Std T: 0.1042			
Frontal_Sup_L	51	1.8878	0.1014
Frontal_Mid_L	35	1.836	0.0922
Cluster 7: Peak (42 -37.5 39)			
Voxels:54, Peak T:1.9130, Mean T:1.7872, Std T: 0.0620			
SupraMarginal_R	22	1.7814	0.0634
Cluster 8: Peak (40.5 -51 -12)			
Voxels:83, Peak T:1.9065, Mean T:1.7867, Std T: 0.0580			
Temporal_Inf_R	47	1.7864	0.0629
Fusiform_R	32	1.7905	0.0532
Cluster 9: Peak (46.5 -73.5 15)			
Voxels:32, Peak T:1.8476, Mean T:1.7689, Std T: 0.0407			
Temporal_Mid_R	29	1.7714	0.0410
Occipital_Mid_R	3	1.7448	0.0335
Cluster 10: Peak (54 3 12)			
Voxels:5, Peak T:1.7457, Mean T:1.7265, Std T: 0.0135			
Rolandic_Oper_R	5	1.7265	0.0135

Figura 6A, 6B y 6C. A: Vista horizontal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.05$. TIL: córtex temporal inferior izquierdo, TML: córtex temporal medial izquierdo. B: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.05$. TMR: córtex temporal medial derecho, TSR: córtex superior derecho, C: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en controles con $p > 0.05$. FSL: córtex frontal superior izquierdo.

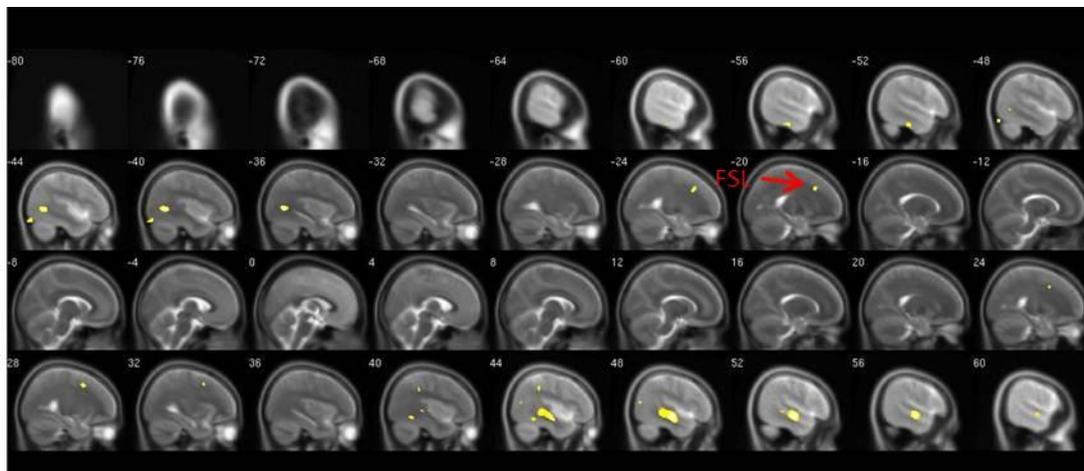
A.



B.



C.



Con el interés de indagar por al áreas cerebrales que presentaban un mayor volumen de sustancia gris en los pacientes en comparación con los controles se hizo en análisis respectivo con SPM8 y los datos fueron presentados por Xjview y WFU PickAtlas. Se encontraron más diferencias en contraste con el análisis de áreas de menor tamaño, tanto para una $p > 0.01$ y $p > 0.05$, con la primera se encontraron 5 agrupamientos cuyas áreas pico corresponden al hipocampo derecho, corteza frontal medial bilateral y superior izquierda, cisura calcarina derecha y corteza temporal medial izquierda, ver tablas 25, 26 y figuras 7A-7C. En las tablas 27 y 28 se pueden observar los datos para los agrupamientos que se obtienen teniendo en cuenta una $p < 0.05$, en este caso además de los 5 anteriores se destacan áreas como el núcleo caudado derecho, tálamo derecho, corteza occipital superior bilateral, corteza precentral bilateral, área 10 del cerebelo derecho, hipocampo bilateral, córtex parietal superior izquierdo, área motora suplementaria izquierda y corteza temporal medial derecha, en las figuras 8A-8C se pueden observar las áreas que mostraron un mayor de volumen en sustancia gris en niños diagnosticados con TOC.

Tabla 26. Valores p ajustados para cada volumen (Máscara ROI), $p < 0.01$

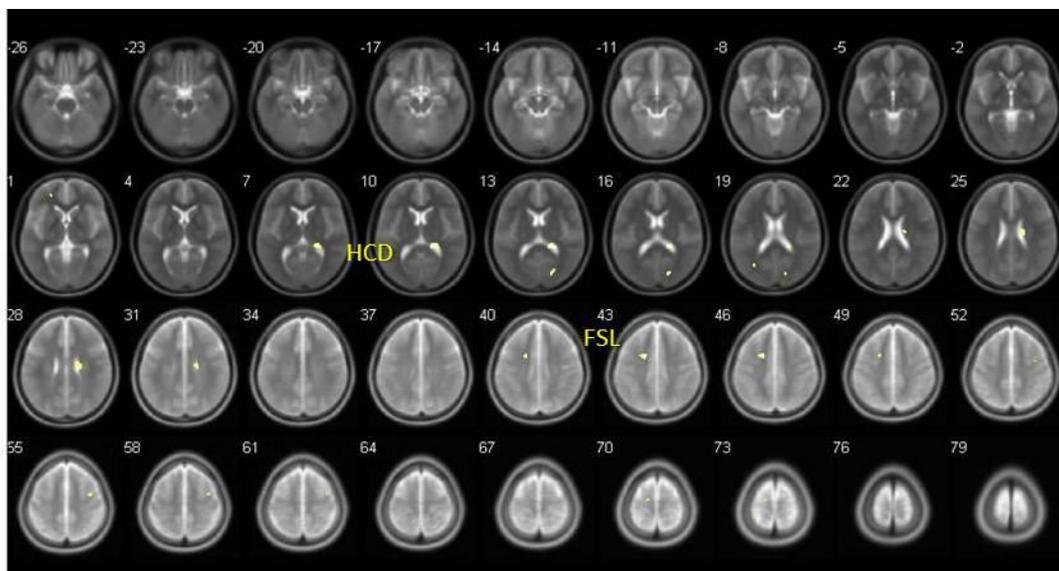
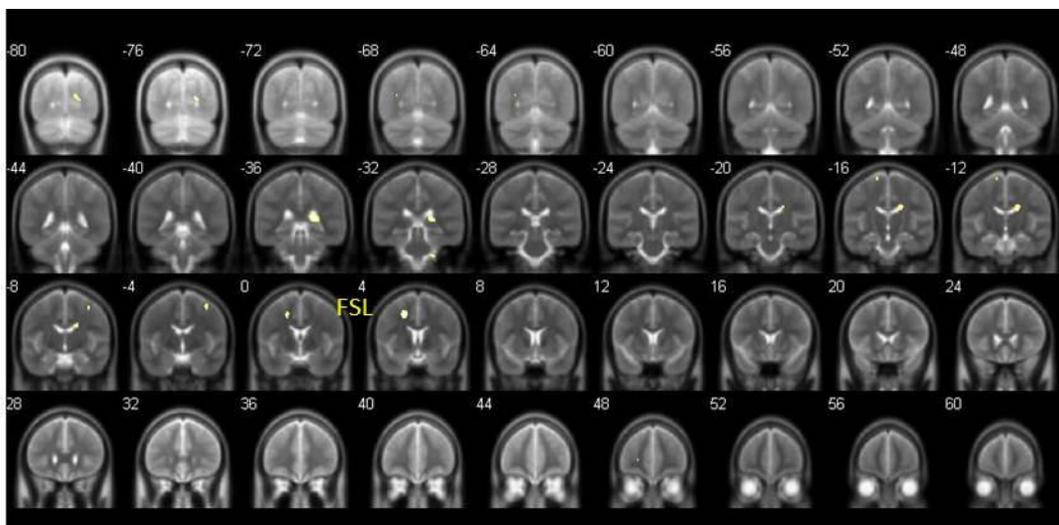
Set-level		Cluster-level			Peak-level					x,y,z(mm)		
P	C	$P_{FWE-corr}$	K_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z	P_{uncorr}			
0.999	5	1.000	312	0.674	0.998	0.643	3.16	2.90	0.002	21	-36	12
		1.000	182	0.759	0.998	0.643	3.16	2.90	0.002	-20	3	43
		1.000	99	0.832	1.000	0.643	2.95	2.73	0.003	18	-79	16
		1.000	238	0.719	1.000	0.643	2.83	2.63	0.004	20	-13	30
		1.000	64	0.872	1.000	0.643	2.64	2.48	0.007	37	-4	57

Tabla 27. Estadísticas y etiquetas para el agrupamiento 1-5, $p < 0.01$, áreas que son de mayor volumen en pacientes comparados con controles

Label	Voxels	mean T	Std of T
Cluster 1: Peak (21 -36 12)			
Voxels:312, Peak T:3.1643, Mean T:2.7161, Std T: 0.1794			
Hippocampus_R	58	2.7038	0.1712
Thalamus_R	6	2.5407	0.0639
Cluster 2: Peak (19.5 3 43.5)			
Voxels:182, Peak T:3.1593, Mean T:2.7090 Std T: 0.1775			
Frontal_Sup_L	29	2.7034	0.1388
Frontal_Mid_L	22	2.5737	0.0704
Cluster 3: Peak (18 -79.5 16.5)			
Voxels:99, Peak T:2.9532, Mean T:2.6284, Std T: 0.1220			
Calcarine_R	65	2.6448	0.1287
Cuneus_R	16	2.6060	0.1085
Occipital_Sup_R	7	2.6080	0.1362
Cluster 4: Peak (-39 -58.5 1.5)			
Voxels:457, Peak T:2.5441, Mean T:2.0400, Std T: 0.2357			
Temporal_Mid_L	145	1.9833	0.1990
Cluster 5: Peak (37.5 -4.5 57)			
Voxels:64, Peak T:2.6485, Mean T:2.5365, Std T: 0.0493			
Frontal_Mid_R	47	2.5414	0.0489
Precentral_R	14	2.5239	0.0527
Frontal_Sup_R	3	2.5178	0.0445

Figura 7A, 7B y 7C. A: Vista transversal de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p > 0.01$. HCD: hipocampo derecho, FSL: corteza superior izquierda, B: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p > 0.01$. FSL: corteza superior izquierda, C: Vista sagital de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p > 0.01$. CD: cisura calcarina derecha, FMR: corteza frontal medial derecha.

A.

**B.****C.**

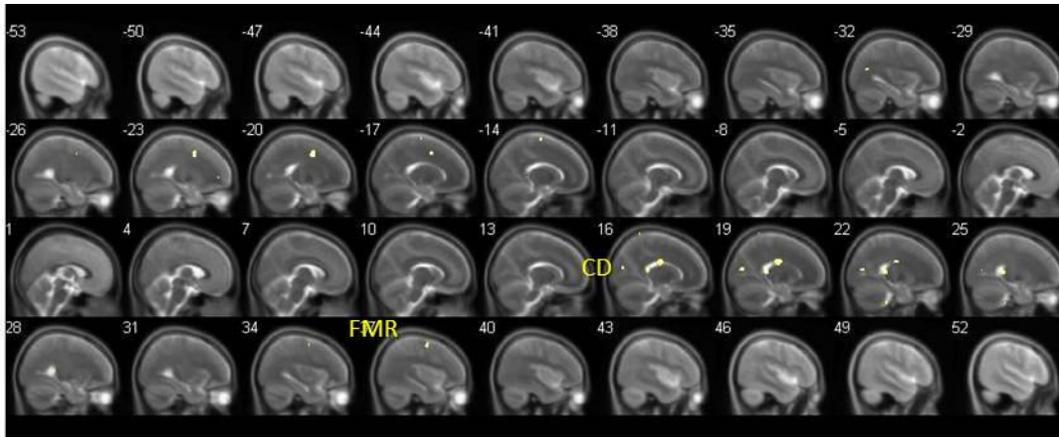


Tabla 28. Valores p ajustados para cada volumen (Máscara ROI), $p < 0.05$

Set-level		Cluster-level			Peak-level					x,y,z(mm)		
P	C	$P_{FWE-corr}$	K_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	Z	P_{uncorr}			
0.973	19	1.000	3341	0.442	0.998	0.643	3.16	2.90	0.002	21	-36	12
					1.000	0.643	2.83	2.63	0.004	20	-13	30
		1.000	1126	0.673	0.998	0.643	3.16	2.90	0.002	-20	3	43
		1.000	1379	0.636	1.000	0.643	2.95	2.73	0.003	18	-79	16
					1.000	0.643	2.00	1.93	0.027	20	-84	-0
		1.000	150	0.902	1.000	0.643	2.64	2.48	0.007	-22	47	1
		1.000	1522	0.617	1.000	0.643	2.64	2.48	0.007	37	-4	57
					1.000	0.643	2.41	2.28	0.011	36	-6	45
					1.000	0.643	1.86	1.80	0.036	54	5	48
		1.000	700	0.750	1.000	0.643	2.59	2.43	0.008	22	-31	-45
		1.000	1137	0.672	1.000	0.643	2.58	2.42	0.008	-30	-66	18
					1.000	0.643	2.41	2.28	0.011	-12	-87	6
		1.000	1646	0.601	1.000	0.643	2.52	2.37	0.009	-14	-13	72
					1.000	0.643	2.10	2.01	0.022	-27	-28	73
		1.000	769	0.736	1.000	0.643	2.49	2.35	0.009	18	-48	81
		1.000	463	0.804	1.000	0.643	2.36	2.23	0.013	15	-13	66
		1.000	542	0.784	1.000	0.643	2.33	2.21	0.014	-18	-75	43
					1.000	0.643	2.11	2.02	0.022	-16	-61	36
					1.000	0.643	2.11	2.02	0.022	-18	-58	34

1.000	187	0.887	1.000	0.643	2.22	2.12	0.017	-2	30	-29
1.000	739	0.742	1.000	0.643	2.21	2.11	0.017	-54	11	22
1.000	462	0.804	1.000	0.643	2.16	2.06	0.019	-16	-39	13
1.000	62	0.944	1.000	0.643	2.11	2.02	0.022	27	41	10
1.000	212	0.878	1.000	0.643	2.05	1.96	0.025	57	27	-3
1.000	124	0.913	1.000	0.643	1.96	1.89	0.029	-6	20	54
1.000	96	0.926	1.000	0.643	1.88	1.81	0.035	-34	15	46
1.000	83	0.933	1.000	0.643	1.77	1.72	0.043	74	-19	-20

Tabla 29. Estadísticas y etiquetas para el agrupamiento 1-19, $p < 0.05$

Label	Voxels	mean T	Std of T
Cluster 1: Peak (21 -36 12)			
Voxels:3341, Peak T:3.1643, Mean T:2.1333, Std T: 0.3142			
Caudate_R	302	2.1664	0.2283
Hippocampus_R	290	2.1537	0.3412
Thalamus_R	268	1.9747	0.2063
Cingulum_Post_R	6	1.8167	0.1457
Precuneus_R	1	1.7342	0.0000
Cluster 2: Peak (-19.5 3 43.5)			
Voxels:1126, Peak T:3.1593 Mean T:2.1175, Std T: 0.3301			
Frontal_Sup_L	399	2.0540	0.2699
Frontal_Mid_L	226	2.0526	0.2641
Supp_Motor_Area_L	12	1.8239	0.1099
Precentral_L	11	1.7626	0.0578
Cluster 3: Peak (18 -79.5 16.5)			
Voxels:1379, Peak T:2.9532 Mean T:1.9920, Std T: 0.2563.			
Calcarine_R	730	2.0013	0,2721
Cuneus_R	255	2.0018	0.2414
Occipital_Sup_R	167	1.9449	0.2178
Lingual_R	41	1.8106	0.0841
Occipital_Mid_R	7	1.7868	0.0792

Cluster 4: Peak (-22.5 46.5 1.5)			
Voxels:150, Peak T:2.6447, Mean T:2.0364, Std T: 0.2445			
Frontal_Sup_L	53	2.0029	0.2280
Frontal_Mid_L	40	1.9782	0.2124
Frontal_Sup_Orb_L	2	1.7530	0.0504

Cluster 5: Peak (37.5 -4.5 5,7)			
Voxels:1522, Peak T:2.6435, Mean T:2.0196, Std T: 0.2342			
Precentral_R	615	1.9770	0.2253
Frontal_Mid_R	412	2.1304	0,2529
Frontal_Sup_R	90	2.0144	0.2304

Cluster 6: Peak (22.5 -31.5 -45)			
Voxels:700, Peak T:2.5899, Mean T:2.0356, Std T: 0.2354			
Cerebellum_10_R	179	2.0243	0.2108
Cerebellum_8_R	10	1.7861	0.0744

Cluster 7: Peak (-30 -66 18)			
Voxels:1137, Peak T:2.5803 Mean T:1.9381, Std T: 0.1896			
Calcarine_L	383	1.9377	0.1781
Occipital_Mid_L	109	1.8303	0.1124
Occipital_Sup_L	105	2.0060	0.1987
Lingual_L	23	1.8785	0.1483
Cuneus_L	17	1.7680	0.0359
Ttemporal_Mid_L	15	1.7664	0.0434

Cluster 8: Peak (-13.5 -13.5 72)			
Voxels:1646, Peak T:2.5221 Mean T:1.9944, Std T: 0.2145			
Precentral_L	596	2.0347	0.2289
Paracentral_Lobule_L	347	2.0812	0.2239
Postcentral_L	267	1.8890	0.1054
Supp_Motor_Area_L	180	1.9848	0.1974
Frontal_Sup_L	139	1.9639	0.1909

Cluster 9: Peak (-30 -66 18)			
Voxels:1137, Peak T:2.5803 Mean T:1.9381, Std T: 0.1896			

Postcentral_R	303	2.0734	0.2269
Parietal_Sup_R	169	1.9677	0.1834
Precuneus_R	15	1.8291	0.0888

Cluster 10: Peak (15 -13.5 66)

Voxels:462, Peak T:2.3579 Mean T:1.9408, Std T: 0.1753

Frontal_Sup_R	244	1.9304	0.1623
Supp_Motor_Area_R	187	1.9722	0.1930
Precentral_R	2	1.6452	0.0282

Cluster 11: Peak (-18 -75 43.5)

Voxels:542, Peak T:2.3285 Mean T:1.9185, Std T: 0.1525

Parietal_Sup_L	219	1.9591	0.1716
Occipital_Sup_L	158	1.9073	0.1470
Precuneus_L	61	1.8858	0.1072
Cuneus_L	17	1.8816	0.1248
Occipital_Mid_L	2	1.7072	0.0009

Cluster 12: Peak (-1.5 3 -28.5)

Voxels:187, Peak T:2.2219 Mean T:1.9092, Std T: 0.1384

No voxels found in atlas

Cluster 13: Peak (-54 10.5 22.5)

Voxels:739, Peak T:2.2145 Mean T:1.8934, Std T: 0.1303

Frontal_Inf_Oper_L	548	1.9048	0.1360
Precentral_L	141	1.8609	0.1057

Cluster 14: Peak (-16.5 -39 13.5)

Voxels:462, Peak T:2.1612 Mean T:1.8581, Std T: 0.1093

Hippocampus_L	22	1.7879	0.0501
----------------------	-----------	---------------	---------------

Cluster 15: Peak (27 40.5 10.5)

Voxels:62, Peak T:2.1058 Mean T:1.8620, Std T: 0.1080

Frontal_Sup_R	6	1.7923	0.0251
----------------------	----------	---------------	---------------

Cluster 16: Peak (57 27 -3)

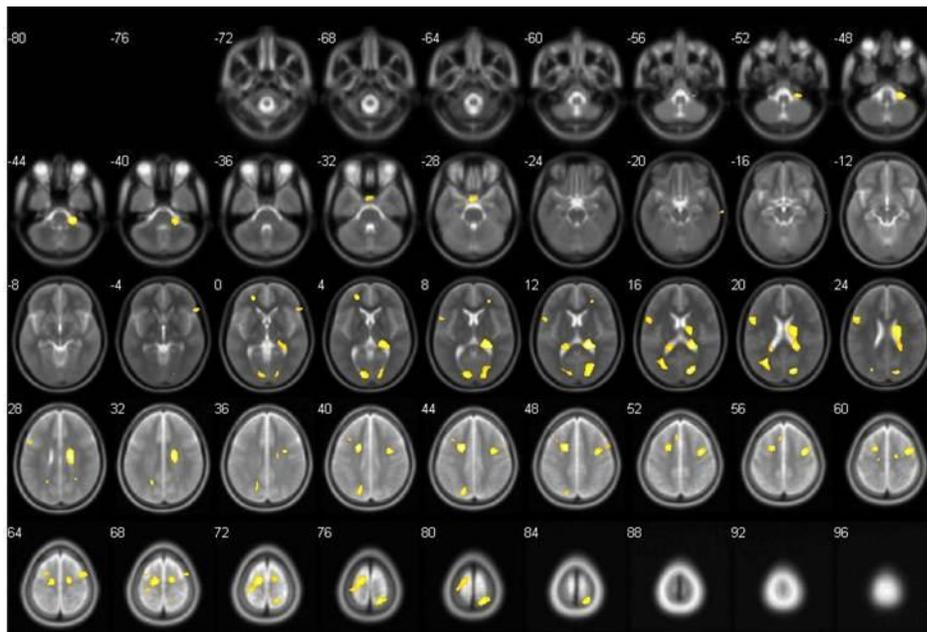
Voxels:212, Peak T:2.0480, Mean T:1.8373, Std T: 0.0886

Frontal_Inf_Tri_R	96	1.8343	0.0832
--------------------------	-----------	---------------	---------------

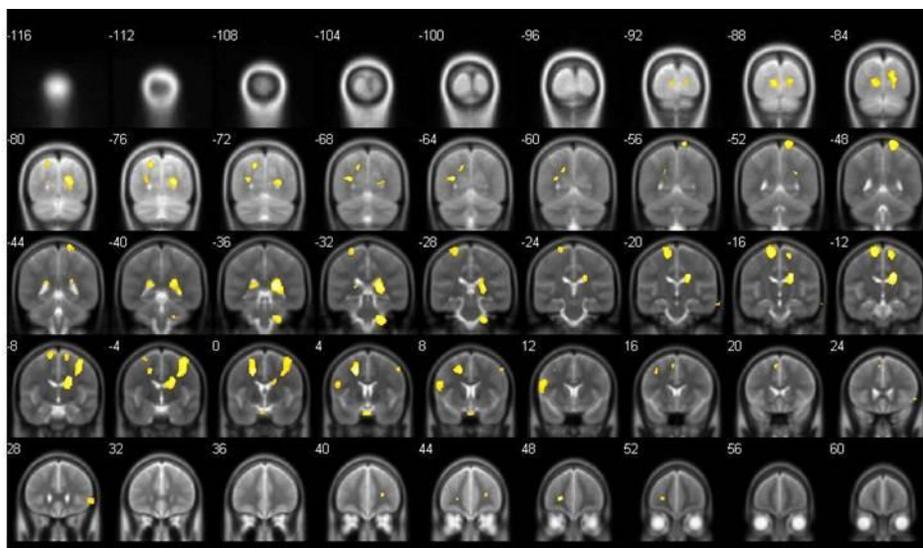
Frontal_Inf_Orb_R	90	1.8524	0.0974
Cluster 17: Peak (-6 19 54)			
Voxels:124, Peak T:1.9612 Mean T:1.7969, Std T: 0.0721			
Supp_Motor_Area_L	123	1.7977	0.0719
Cluster 18: Peak (-34.5 15 46.5)			
Voxels:96, Peak T:1.8778 Mean T:1.7706, Std T: 0.0478			
Frontal_Mid_L	96	1.7706	0.0478
Cluster 19: Peak (73.5 -19.5 -19.5)			
Voxels:83, Peak T:1.7687 Mean T:1.7287, Std T: 0.0175			
Temporal_Mid_R	23	1.7248	0.0151

Figura 8A, 8B y 8C. A: Vista transversal de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p>0.05$, B: Vista coronal de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p>0.05$, C: Vista sagital de las áreas de mayor tamaño en pacientes con $p>0.05$.

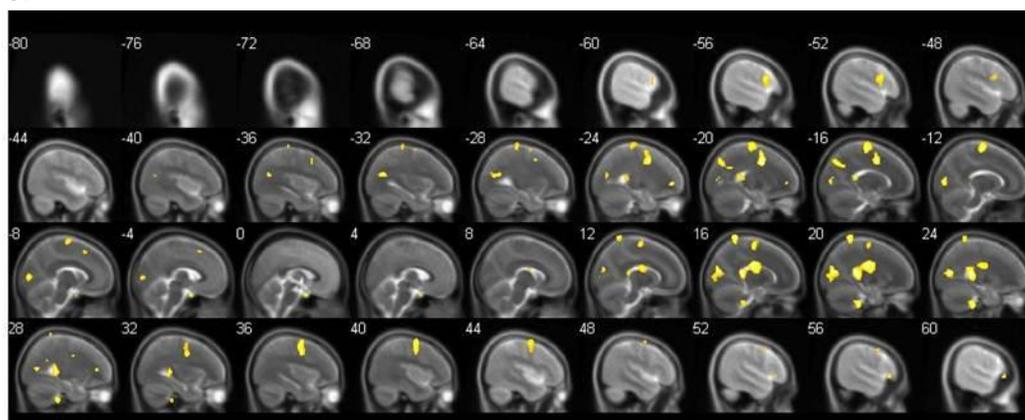
A.



B.



C.



7. Conclusiones y Discusión

7.1 Conclusiones

- Con respecto a las pruebas neuropsicológicas se encontró que los Pacientes mostraron mejor desempeño en algunos subpuntajes del WCST en comparación con los controles. Los pacientes tienen puntajes de conceptualización más altos, un menor número de errores y de perseveración y por lo tanto realizan un mayor número de categorías. En las demás pruebas no se alcanzaron niveles de significancia para establecer diferencias entre los pacientes y controles.
- Al hacer un análisis sin discriminar a apacientes de controles se encontró que genotipos de los polimorfismos de HTTLPR, HT2A, SLC1A1 Y MAO-A se asocian con aumentos o disminuciones en los subpuntajes de WCST, TMT y torre de Londres. No se encontraron asociaciones para COMT ni para la prueba Stroop.
- Para la muestra utilizada y los polimorfismos escogidos no se encontró asociación, de la misma manera que para las familias seleccionadas y el mismo grupo de polimorfismos.
- Los pacientes diagnosticados con TOC mostraron diferencias significativas en el volumen de sustancia gris con niveles de $p < 0.01$ y 0.05 . Se encontró que los pacientes tenían áreas de menor y mayor volumen en comparación con los controles. Algunas áreas ya habían sido reportadas por la literatura como la corteza frontal, temporal y ganglios basales; sin embargo, otras áreas que no habían sido reportadas deben ser puestas a prueba nuevamente bajo condiciones más estrictas.

- Se debe aumentar el tamaño de la muestra, incluir pruebas más amplias y con mayor poder de discriminación, en diagnóstico de niños con TOC y controles debe ser más detallado y con pruebas que permitan mayor discriminación ajustadas a población colombiana, se debe aumentar el número de endofenotipos a ser analizados y tener en cuenta un análisis detallado de la historia clínica y familiar de los pacientes.

7.2 Discusión

Este trabajo hace parte de los primeros estudios que se hacen en Colombia tratando de caracterizar en distintos niveles el Trastorno Obsesivo Compulsivo en Niños. Por lo que este trabajo se convierte en el primer análisis que abarca un tamizaje genético, neuropsicológico y de neuroimagen estructural en niños con TOC lo que lo convierte en un insumo para los futuros estudios que se realicen al respecto en el país. Los acercamientos al trastorno han sido meramente teóricos, estudios de caso o relacionados con la práctica psiquiátrica, por lo que era necesario comenzar a describir con más detalles las características particulares del trastorno en el país.

Adicional a la falta de información local para el trastorno, este estudio parte de las diferencias que hay entre los diagnósticos y tratamientos por parte de la psicología y la psiquiatría. La primera es un área que cuenta con diversos enfoques que van a tratar al paciente según su esquema de conocimientos y prácticas; por otro lado, la psiquiatría ha propuesto una serie de algoritmos para el diagnóstico y tratamiento basados en los tratamientos exitosos para la mayoría de pacientes (Fontenelle, Nascimento, Mendlowicz, Shavitt, & Versiani, 2007; Stein et al., 2012). Ambos tipos de práctica se ajustan a los manuales y a la experiencia dejando de lado muchas características del trastorno.

Si se conociera con más detalle el trastorno y las particularidades de cada paciente sería posible tener un tratamiento más adecuado, que se base en los síntomas, historia clínica, endofenotipos y marcadores biológicos más que en las prácticas usuales de los profesionales. Para los pacientes esto redundaría en menos costos a nivel económico y en su salud al evitar los efectos secundarios de tratamientos que no serían efectivos por las particularidades de su diagnóstico. La tarea no es sencilla y este trabajo es apenas un primer acercamiento en el país a este tipo de análisis pero corresponde con los avances actuales interesados en los tratamientos individualizados.

Este trabajo buscó las relaciones entre 5 polimorfismos, el diagnóstico clínico, endofenotipos basados en pruebas neuropsicológicas y la diferenciación volumétrica de sustancia gris de pacientes y controles. A nivel genético los estudios de asociación con casos y controles o familias reportados en el marco teórico muestran resultados discordantes. Algunos estudios encuentran asociación entre ciertos polimorfismos y el trastorno, mientras que otros estudios no, el único gen que hasta ahora había tenido consistencia en el reporte de hallazgos positivos es el de SLC1A1 reportado por (Arnold et al., 2006). En este estudio no se encontró en esta muestra que los polimorfismos estuvieran asociados a un riesgo para tener el trastorno o de protección para el mismo. Para poder apoyar o criticar los estudios que se han reportado se requiere una mayor muestra de pacientes, controles y familiares, así como una selección más estricta de los participantes. En este punto vale la pena mencionar los últimos hallazgos obtenidos por el GWAS de Stewart et al. (2012) donde entre los polimorfismos mejor asociados no se encuentran los reportados en el presente estudio, ni siquiera SLC1A1 que guardaba una consistencia en los diferentes análisis hechos por otros autores. Para estudios posteriores a nivel genético se recomienda tener en cuenta los genes mejor posicionados en el ranking que reporta el GWAS para observar si dichos genes predicen mejor la presencia y características del trastorno en población colombiana. Se propone para un próximo estudio no tener en cuenta solamente la presencia o ausencia de una alelo específico sino mirar los niveles de expresión y epigenética de genes asociados al trastorno.

En cuanto a los endofenotipos neuropsicológicos (Chamberlain & Menzies, 2009; Gottesman & Gould, 2003; Menzies et al., 2007; Viswanath et al., 2009) mencionan la utilidad de los endofenotipos en general y de las pruebas mencionadas en particular para tener un mejor conocimiento de la etiología del trastorno. Los resultados mostraron que la mayoría de las pruebas utilizadas, que habían sido reportadas en la literatura, no fueron sensibles al diagnóstico de TOC, y no se encontraron diferencias entre pacientes y controles; las pruebas no mostraron un pobre desempeño ejecutivo o falta de inhibición como se reportaba en la literatura expuesta en la revisión. Una explicación posible es que al buscar disminuir los tiempos de entrevista se usaron versiones cortas de las pruebas, lo que pudo haber redundado en una menor sensibilidad de las mismas, por lo que se recomienda usar baterías más completas, que si bien durarán más tiempo en la aplicación no comprometen los puntajes más finos de las subescalas. Así mismo, se recomienda hacer una evaluación neuropsicológica más completa que incluya una prueba de CI y otras pruebas motoras para indagar el papel de ganglios basales, sub escalas de inteligencia, memoria y lenguaje. Estas pruebas deben ser realizadas adicionalmente a familiares cercanos de casos y controles para

poder determinar si efectivamente funcionan como endofenotipos del trastorno y pueden hacer parte de los insumos que se dan a profesionales de la salud, docentes y cuidadores para la detección, tratamiento y funcionamiento en la vida cotidiana de los niños con TOC.

Adicionalmente se ha criticado el uso de pruebas tradicionales para la diferenciación neuropsicológica de los pacientes con TOC y se ha propuesto la utilización de pruebas novedosas y la creación de pruebas neuropsicológicas específicas para el trastorno (Olley et al., 2007). En un estudio reciente Lewin et al. (2014) analizaron pacientes con un rango de edad cercano al presente trabajo, utilizando el *Delis-Kaplan Executive Function System* que es una prueba que evalúa un espectro amplio de funciones cognitivas, la figura compleja de *Rey-Osterreith* para habilidades perceptuales y de memoria, el *Wide Range Assessment of Memory and Learning 2nd edition* y el *California Verbal Learning Test* para evaluar memoria verbal, los autores encontraron un funcionamiento deteriorado en tareas de flexibilidad comportamental y en las de memoria no verbal sin relación con la severidad de los síntomas TOC.

Los resultados en neuropsicología al igual que en otros niveles son contradictorios en tareas de flexibilidad, fluidez verbal y toma de decisiones (Abramovitch, Abramowitz, & Mittelman, 2013; Kuelz et al., 2004; Olley et al., 2007). Para Lewin et al. (2014) los estudios neuropsicológicos en niños con TOC fallan pese a sus esfuerzos por las muestras pequeñas y que las baterías de pruebas son limitadas lo que dificulta el análisis de los resultados; a diferencia del estudio de Lewin y el de Flessner et al. (2010) no hay estudios que superen los 30 sujetos.

El análisis que se hizo de las relaciones entre alelos y puntajes en pruebas, sin tener en cuenta la presencia del trastorno como variable es interesante por las asociaciones encontradas; sin embargo, debe ser analizado con más detalle. Dicho análisis va más allá del diagnóstico en estudio, si los hallazgos se replican y se mantienen esas relaciones se estaría hablando de bases genéticas que influyen en el desempeño de tareas asociadas a funciones ejecutivas independientemente de un trastorno en particular. Estos resultados deben ser analizados con mayor cuidado y replicados en poblaciones mayores y con pruebas más específicas para realizar estudios al respecto.

Encontrar los genes que predisponen a un trastorno es una tarea compleja, por lo que los estudios de neuroimagen se han convertido en endofenotipos que pueden acercarnos a ese fin (Winkler et al., 2010) y a encontrar el papel que juega el desarrollo de la materia gris en la vulnerabilidad para presentar psicopatologías (Gogtay & Thompson, 2010). En este trabajo al comparar pacientes y controles de TOC, los análisis de morfometría basada en vóxeles demostraron diferencias a niveles de $p < 0.01$ y $p < 0.05$ como han sido reportadas en estudios como

los de (Valente et al., 2005). A nivel de $p < 0.01$ se encontró que los controles presentaban mayor volumen de sustancia gris en la corteza temporal superior derecha; que en la literatura se ha reportado está relacionada con conciencia espacial y exploración (Ellison, Schindler, Pattison, & Milner, 2004; Karnath, 2001) y con la comprensión de lenguaje en pacientes que han sufrido lesión de la misma zona en el hemisferio izquierdo (Crinion & Price, 2005). Con un $p < 0.05$ se hallaron áreas de mayor volumen en los controles que corresponden a la corteza temporal bilateral medial e inferior, occipital medial izquierda, cortex frontal superior y medial izquierdo y área fusiforme derecha. La corteza occipital medial está involucrada en los estados iniciales del procesamiento visual y la denominación de objetos como animales (Martin, Wiggs, Ungerleider, & Haxby, 1996). La función del cortex fusiforme es bien conocida en el reconocimiento de rostros (Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997) y se ha reportado que juega un papel en pruebas no verbales de asociación semántica (Mion et al., 2010).

Las áreas que presentaron un mayor volumen en los pacientes en comparación con los controles con un $p < 0.01$ fueron el hipocampo derecho, la corteza frontal superior izquierda y medial bilateral, la cisura calcarina y la corteza temporal medial izquierda. La corteza medial frontal está relacionada con el procesamiento social cognitivo (Amodio & Frith, 2006), a nivel posterior esa corteza cumple funciones de monitoreo cognitivo como detección de errores, respuesta al conflicto y toma de decisiones rápidas en cuanto a pérdida y ganancia monetaria (Gehring & Willoughby, 2002; Reinhart & Woodman, 2014; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004).

El cortex temporal medial anterior se ha relacionado con la memoria de reconocimiento (Henson, Cansino, Herron, Robb, & Rugg, 2003), el lóbulo temporal medial incluye al hipocampo y áreas corticales como la corteza entorrinal, perirrinal y parahipocampal las cuales son esenciales en la formación de memorias a largo plazo para hechos y eventos (Kelley et al., 1998; Squire, Stark, & Clark, 2004; Squire & Zola-Morgan, 1991; Zola-Morgan, Squire, & Ramus, 1994); en un análisis de Harkin and Kessler (2011) se menciona que los estudios de memoria en TOC son inconsistentes y que las alteraciones en memoria que se puedan encontrar obedecen al menor desempeño que tienen los pacientes en funciones ejecutivas. Es necesario indagar las diferencias funcionales entre la corteza temporal medial derecha e izquierda, ya que en el caso de los pacientes la izquierda tuvo mayor volumen de sustancia gris y la derecha uno menor. La corteza frontal también se ha reportado en tareas de memoria y en pruebas de clasificación y flexibilidad comportamental; sin embargo, no se encontraron diferencias en la ejecución de esas funciones entre pacientes y controles, por lo que se recomienda usar pruebas más finas como el IOWA. Los

demás volúmenes que fueron encontrados con un $p < 0.05$ deben ser puestos a prueba nuevamente con una muestra mayor y con más datos para hacer hipótesis al respecto.

Los análisis de morfometría permiten corroborar algunos de los hallazgos reportados en la literatura y aportan nuevas áreas para ser tenidas en cuenta. Sin embargo, estos datos deben ser analizados como resultados preliminares para estudios con muestras más amplias y menos diversas, en particular los pacientes, para poder poner a prueba las mismas áreas cerebrales bajo niveles de $p < 0.001$ y con las correcciones que se recomiendan en algunos estudios (Huyser et al., 2013; Radua et al., 2010; Rotge et al., 2010; Togao et al., 2010); al ser una análisis exploratorio de diferencias anatómicas no llevaron a cabo pruebas neuropsicológicas para ese grupo de pacientes y controles, por lo que teniendo en cuenta la discusión acerca del usos de las pruebas y lo recién mencionado acerca de las áreas en las que se encontraron diferencias y sus funciones reportadas en la literatura, se recomienda hacer una evaluación neuropsicológica pertinente.

En un análisis más detallado como el que propone Winkler (2010) se plantea que la sustancia no sea analizada globalmente a partir de VBM como se realizó en este estudio ya que en los procesos de normalización y segmentación pueden confundir los datos, sino que el área de superficie y el grosor sean estudiadas por aparte; más aún en estudios con genética, por lo que se plantea hacer un estudio más detallado teniendo en cuenta esa propuesta.

Finalmente se recomienda hacer un análisis más completo de las características sociodemográficas y de historia clínica de los pacientes, convocar a más psiquiatras y psicólogos a hacer parte de este tipo de estudios que favorecerán la investigación, la precisión de los datos, la detección temprana del trastorno y por tanto evitar los problemas asociados a las incapacidades que produce y por lo tanto la calidad de vida de los pacientes. Los trastornos psiquiátricos son el resultado de un desarrollo cerebral diferente del que se considera normal. Por lo que la investigación sobre las variables que causan, facilitan y mantienen estos trastornos es de absoluta importancia; los cambios en trastornos psiquiátricos de inicio temprano son complejos y en muchos casos poco evidentes, por lo que se debe seguir indagando por las características asociadas a los trastornos que van más allá de los síntomas reportados en los manuales diagnósticos; dichos hallazgos servirán para llevar ese conocimiento de los centros de investigación y consultorios de psiquiatría y psicología a los padres, demás profesionales de la salud e instituciones educativas.

Anexos

Anexo 1: Criterios DSM-IV para el diagnóstico de Trastorno Obsesivo-Compulsivo.

Se cumple para las obsesiones y las compulsiones:

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

- (1) pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos e inapropiados, y causan ansiedad o malestar significativos.
- (2) los pensamientos, impulsos o imágenes no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real.
- (3) la persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos.
- (4) la persona reconoce que estos pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son el producto de su mente (y no vienen impuestos como en la inserción del pensamiento).

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

- (1) comportamientos (p. ej., lavado de manos, puesta en orden de objetos, comprobaciones) o actos mentales (p. ej., rezar, contar o repetir palabras en silencio) de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas reglas que debe seguir estrictamente.

(2) el objetivo de estos comportamientos u operaciones mentales es la prevención o reducción del malestar o la prevención de algún acontecimiento o situación negativos; sin embargo, estos comportamientos u operaciones mentales o bien no están conectados de forma realista con aquello que pretenden neutralizar o prevenir o bien resultan claramente excesivos.

B. En algún momento del curso del trastorno la persona ha reconocido que estas obsesiones o compulsiones resultan excesivas o irracionales. **Nota:** Este punto no es aplicable en los niños.

C. Las obsesiones o compulsiones provocan un malestar clínico significativo, representan una pérdida de tiempo (suponen más de 1 hora al día) o interfieren marcadamente con la rutina diaria del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social.

D. Si hay otro trastorno del Eje I, el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a él (p. ej., preocupaciones por la comida en un trastorno alimentario, arranque de cabellos en la tricotilomanía, inquietud por la propia apariencia en el trastorno dismórfico corporal, preocupación por las drogas en un trastorno por consumo de sustancias, preocupación por estar padeciendo una grave enfermedad en la hipocondría, preocupación por las necesidades o fantasías sexuales en una parafilia o sentimientos repetitivos de culpabilidad en el trastorno depresivo mayor).

E. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

Especificar si:

Con poca conciencia de enfermedad: si, durante la mayor parte del tiempo del episodio actual, el individuo no reconoce que las obsesiones o compulsiones son excesivas o irracionales.

Anexo 2: Protocolo Funciones Ejecutivas

1. WISCONSIN CARD SORTING TEST (WCST)

No. Total Ensayos: _____ Fallas atencionales: _____ Categorías: _____
 Correctas: _____ Errores Perseverativos: _____ Errores No Perseverativos: _____

2. TMT-B

Rtas Correctas: _____
 Rtas Incorrectas: _____

3. STROOP 45"

Palabra: _____
 Color: _____

4. TORRE DE LONDRES

	CALIF.	# DE ENSAYOS
1. 2 Movimientos	_____	_____
2. 2 Movimientos	_____	_____
3. 3 Movimientos	_____	_____
4. 4 Movimientos	_____	_____

5. PRUEBA DE MEMORIA DE TRABAJO

Rtas Correctas: _____

C F N O	C F N O
---------	---------

No de total de ensayos		E. perseverativos		Fallas atencionales	
Correctas		E. no perseverativos		% perseveración	
Errores		Total de errores		Rtas correctas consecutivas	
Categorías		% E perseverativos		% Conceptualización	

$$\% \text{ Perseveración} = \frac{\text{Errores perseverativos}}{\text{No total de ensayos}} \times 100 = \underline{\hspace{2cm}}$$

$$\% \text{ Conceptualización} = \frac{\# \text{ Rtas Correctas. (3 o más consecutivas)}}{\# \text{ total de Ensayos}} \times 100 = \underline{\hspace{2cm}}$$

2. TMT B

Trail Making Test(Forma B)

Nombre: _____ Fecha: _____
 Total: ___/24 Incorrectas ___/24 Tiempo ___ en seg.

--	--

3. Test de Stroop

Palabra	Rta	Color	Rta	Interferencia	Rta(inc)
AZUL		NEGRO		NEGRO	Azul
VERDE		VERDE		AZUL	Verde
ROJO		ROJO		AMARILLO	Rojo
AMARILLO		AZUL		ROJO	Amarillo
NEGRO		AMARILLO		VERDE	Negro
NEGRO		NEGRO		AMARILLO	Negro
AMARILLO		VERDE		NEGRO	Amarillo

ROJO		AZUL		VERDE	Rojo
AZUL		ROJO		ROJO	Azul
VERDE		AMARILLO		AZUL	Verde
NEGRO		NEGRO		VERDE	Negro
AMARILLO		ROJO		NEGRO	Amarillo
VERDE		VERDE		ROJO	Verde
ROJO		AZUL		AZUL	Rojo
AZUL		AMARILLO		AMARILLO	Azul
NEGRO		VERDE		VERDE	Negro
AZUL		AMARILLO		AMARILLO	Azul
ROJO		ROJO		AZUL	Rojo
VERDE		NEGRO		NEGRO	Verde
AMARILLO		AZUL		ROJO	Amarillo
NEGRO		NEGRO		VERDE	Negro
ROJO		VERDE		AMARILLO	Rojo
VERDE		AMARILLO		ROJO	Verde
AMARILLO		AZUL		AZUL	Amarillo
AZUL		ROJO		NEGRO	Azul
AZUL		AZUL		VERDE	Azul
AMARILLO		ROJO		ROJO	Amarillo
ROJO		VERDE		NEGRO	Rojo
NEGRO		AMARILLO		AMARILLO	Negro
VERDE		NEGRO		AZUL	Verde
VERDE		ROJO		NEGRO	Verde
AZUL		VERDE		ROJO	Azul
ROJO		AMARILLO		AMARILLO	Rojo
AMARILLO		AZUL		VERDE	Amarillo
NEGRO		NEGRO		AZUL	Rojo
NEGRO		NEGRO		VERDE	Negro
AMARILLO		VERDE		NEGRO	Amarillo
AZUL		AZUL		ROJO	Azul
ROJO		ROJO		AZUL	Rojo
VERDE		AMARILLO		AMARILLO	Verde
AZUL		ROJO		VERDE	Azul
VERDE		AMARILLO		AMARILLO	Verde
AMARILLO		AZUL		AZUL	Amarillo
NEGRO		NEGRO		ROJO	Negro
ROJO		VERDE		NEGRO	Rojo
AMARILLO		NEGRO		ROJO	Amarillo
AZUL		AZUL		AMARILLO	Azul
ROJO		VERDE		VERDE	Rojo
VERDE		AMARILLO		NEGRO	Verde
NEGRO		ROJO		AZUL	Negro
CORRECTAS					

4. Torre de Londres

1. 2 Movimientos

Respuesta Correcta	E1		E2		E3		E4		E5	
R3										
A2										
# Movimientos										
Correctos										
Incorrectos										
Perseveraciones										
Observaciones										

2. 2 Movimientos

Respuesta Correcta	E1		E2		E3		E4		E5	
Z3										
R2										
# Movimientos										
Correctos										
Incorrectos										
Perseveraciones										
Observaciones										

3. 3 Movimientos

Respuesta Correcta	E1		E2		E3		E4		E5	
R3 Z3										
Z1 R2										
R2 Z1										
# Movimientos										
Correctos										
Incorrectos										
Perseveraciones										
Observaciones										

4. 4 Movimientos

Respuesta Correcta	E1		E2		E3		E4		E5	
Z3										
R2										
A2										
Z1										
# Movimientos										
Correctos										
Incorrectos										
Perseveraciones										
Observaciones										

5. 5 Movimientos

Respuesta Correcta	E1		E2		E3		E4		E5	
Z3 R3										
R2 A3										
A2 Z1										
Z1 A1										
A1 R2										
# Movimientos										
Correctos										
Incorrectos										
Perseveraciones										
Observaciones										

Anexo 3: Consentimientos y Asentimientos Informados

Consentimiento y Asentimiento Informado

Proyecto “ANÁLISIS CLÍNICO Y GENÉTICO EN UNA MUESTRA DE NIÑOS COLOMBIANOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO”.

El Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia está llevando a cabo una investigación que busca conocer más acerca de como los genes afectan el riesgo de una persona para desarrollar el Trastorno obsesivo compulsivo, una enfermedad neuropsiquiátrica frecuente en la población infantil y juvenil.

Nosotros deseamos obtener una muestra de sangre suya y de su hijo en este estudio debido a que usted es el representante legal y el familiar en primer grado de consanguinidad que asiste a la consulta de psiquiatría infantil en el Hospital La Misericordia, en la cual nosotros hemos estado realizando nuestras investigaciones. Nosotros consideramos que alrededor de unas 90 personas participarán y facilitarán una muestra de sangre para nuestro estudio.

¿Qué se realiza este estudio?

Este estudio se está realizando debido a que las enfermedades psiquiátricas infantiles y en especial el Trastorno obsesivo-compulsivo causa problemas de salud, económicos y sociales serios tanto en las personas afectadas como en sus familiares y su entorno inmediato. Se ha descrito que el riesgo de una persona para desarrollar enfermedades psiquiátricas está relacionado con algunos factores ambientales y que varios genes pueden estar relacionados con este riesgo y se espera encontrar más genes relacionados en el futuro.

El propósito de nuestro estudio es estudiar más acerca de cuáles genes son los más importantes para las enfermedades psiquiátricas de la infancia, principalmente el Trastorno obsesivo-compulsivo.

¿Quiénes están involucrados en el estudio?

Si usted decide facilitar una muestra de saliva para este estudio, nosotros extraeremos a usted, a su cónyuge y a su hijo, alrededor de 10 cc. (esto es más o menos 2 cucharaditas) de sangre de una vena de su brazo. La sangre será llevada a los Laboratorios de Genética de la Universidad Nacional de Colombia donde serán estudiados algunos de los genes que pueden jugar un papel en el desarrollo de esta enfermedad.

En el Hospital de la Misericordia se le realizarán algunas pruebas clínicas y neuropsicológicas estandarizadas internacionalmente para el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas y para el diagnóstico del Trastorno obsesivo-compulsivo, y haremos algunas preguntas sobre la historia de enfermedades en usted y su familia,

su estado general de salud, y en general sobre su historia de vida. Usted puede escoger no responder alguna de las preguntas.

¿Cómo la información acerca de usted se mantendrá de manera privada?

Una vez nosotros tomemos las respectivas muestras de sangre, le asignaremos un número de código. Nosotros separaremos de su muestra de sangre su nombre y cualquier otra información que lo pueda identificar. Mantendremos los archivos que unen su nombre al número de código en un cajón con llave. Solo el investigador principal podrá mirar esos archivos guardados. Mantendremos de manera privada los resultados de las pruebas que se le realicen y la información que usted nos dé. Su nombre y otros datos que puedan identificarlo a usted no aparecerán cuando nosotros presentemos este estudio o publiquemos los resultados del mismo en revistas científicas médicas.

¿Cuáles son los riesgos del estudio?

Los riesgos de la extracción de sangre incluyen solo la aparición de un dolor muy leve, ya que la cantidad de sangre que se toma es muy pequeña. Se tomarán todas las medidas para prevenir la infección. Se asegurará la confidencialidad y privacidad de los datos acerca de usted.

¿Qué son los beneficios de participar?

Por ahora, usted no obtendrá ningún beneficio directo al proveer una muestra para este estudio, pero usted nos ayudara a conocer más acerca de los genes y otros factores que conducen a las enfermedades del cerebro y los resultados de este tipo de estudios pueden ayudar en el futuro para la prevención y tratamiento de estas enfermedades en otros miembros de su familia y de la comunidad.

¿Qué son los costos del estudio?

El proveer una muestra para este estudio no tendrá ningún costo y no se le cobrará nada por las pruebas y exámenes que se le realicen dentro de la investigación. A usted no se le pagará por su participación en este estudio. En el caso muy remoto que usted o algún miembro de su familia se vea afectado mientras se le toma la muestra, se le darán los primeros auxilios necesarios y se le remitirá a su servicio médico de costumbre.

¿Cómo encontraré los resultados de este estudio?

Los estudios que nosotros hacemos en las muestras son para aumentar el conocimiento acerca de cómo los genes y otros factores afectan la salud y la enfermedad. El conocimiento que estamos recogiendo al estudiar grupos de personas todavía es muy preliminar para tener un impacto inmediato sobre el tratamiento o prevención en las personas. El análisis de los resultados puede tardar varios meses. Por estas razones, nosotros no le daremos por ahora los resultados de nuestras investigaciones realizadas en su muestra de manera individual. Sin embargo, se realizarán conferencias acerca de los resultados que nosotros hemos obtenido en nuestras investigaciones. Estas conferencias no darán los resultados genéticos de manera

individual, sino que le mostrará los resultados obtenidos con varias personas estudiadas y lo que estamos aprendiendo acerca de los genes y las enfermedades psiquiátricas. Además, nosotros publicaremos lo que encontremos en revistas médicas sin dar datos individuales.

¿Qué le pasara a mi muestra después que el estudio finalice?

Luego que el estudio termine, nosotros planeamos tener la muestra no utilizada para investigaciones futuras. Nosotros no tenemos planes de investigación específicos pero pensamos usar estas muestras para el estudio de otras características de las enfermedades psiquiátricas. Nosotros almacenaremos su muestra bajo un código numérico y mantendremos el archivo que enlaza el código con su nombre de manera estrictamente privada. Nosotros podemos compartir muestras con otros investigadores sobre genes y enfermedades, pero no les daremos a los otros investigadores que permitan identificarlo a usted.

Un Comité de ética institucional revisara adicionalmente todos los proyectos futuros. Usted puede escoger que su muestra no permanezca almacenada para la investigación futura y aun ser parte de este estudio.

¿Cuáles son mis derechos como participante?

Usted es libre de participar en este estudio. No habrá sanciones o pérdidas de beneficios si usted no desea tomar parte del mismo. Si usted decide participar en este estudio, usted puede abandonarlo en cualquier momento. Usted puede decidir o no que su muestra permanezca almacenada y aun ser parte de este estudio. Además, usted puede acceder a que su muestra este almacenada y luego decidir que sea retirada del almacenamiento. Nosotros le daremos una copia de este consentimiento para que usted la guarde en sus archivos.

¿A quien puedo llamar si tengo preguntas o problemas?

Sí usted tiene alguna pregunta acerca de este estudio, contacte a los Dres. Humberto Arboleda y/o Rafael Vásquez, quienes dirigen este estudio en La Facultad De Medicina, Departamento de Psiquiatría, Universidad Nacional de Colombia. Conmutador 3165000.

Por favor lea el párrafo siguiente, piense su elección y firme si está de acuerdo.

Yo acepto dar una muestra de sangre para este estudio. He leído o escuchado la información, he tenido la oportunidad de hacer preguntas y siento que todas mis inquietudes al respecto han sido resueltas. Yo entiendo que el dar una muestra para el estudio es mi elección. Comprendo que los resultados individuales genéticos del estudio no me serán dados. Entiendo que la historia clínica donde me estén tratando puede ser consultada por los miembros de este estudio de la Universidad Nacional para obtener otras características del diagnóstico o el tratamiento. He recibido una copia de este consentimiento para guardarlo. Yo he leído la sección de este formato sobre el almacenamiento de mi muestra para investigación futura.

Consentimiento y firma

Mi elección sobre que mi muestra permanezca almacenada para ser usada en investigaciones futuras bajo las condiciones descritas es: ____ positiva ó ____negativa.

Nombre del participante

Firma

C.C. No.

Fecha: dd ____ mm _____ aa _____

Documento de Asentimiento Informado para Niños

Universidad Nacional de Colombia

Proyecto “ANÁLISIS CLÍNICO Y GENÉTICO EN UNA MUESTRA DE NIÑOS COLOMBIANOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO”.

Mi nombre es Jorge Enrique Avila Campos y mi trabajo consiste en investigar las enfermedades psiquiátricas infantiles y en especial el Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Se ha dicho que el riesgo de una persona para desarrollar enfermedades psiquiátricas está relacionado con algunos factores ambientales y que varios genes pueden estar relacionados con este riesgo y se espera encontrar más genes relacionados en el futuro.

Te voy a dar información e invitarle a tomar parte de este estudio de investigación. Puedes elegir si participar o no. Hemos discutido esta investigación con tus padres/acudientes y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres/acudientes también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tiene porque hacerlo, aún cuando tus padres lo hayan aceptado.

Puedes discutir cualquier aspecto de este documento con tus padres o amigos o cualquier otro con el que te sientas cómodo. Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. No tienes que decidirlo inmediatamente.

Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

Objetivo: ¿Por qué esta haciendo esta investigación?

Nuestro propósito es estudiar más acerca de cuáles genes son los más importantes para las enfermedades psiquiátricas de la infancia, principalmente el Trastorno obsesivo-compulsivo.

¿Porqué me pide a mi?

Estamos buscando los genes y las respuestas de niños entre 7 y 17 años que son diagnosticados con TOC.

La participación es voluntaria: ¿Tengo que hacer esto?

No tienes porque participar en esta investigación si no lo deseas. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiara nada. Esta es todavía tu clínica, todo sigue igual que antes. Incluso si dices que “sí” ahora, puedes cambiar de idea más tarde y estará bien todavía. Si es aplicable al caso: Si algo cambia y deseamos que permanezcas en el estudio de investigación incluso si deseas discontinuarlo, hablaremos contigo antes.

Procedimientos ¿Qué me va a suceder?

Se va a tomar una muestra de sangre similar a la de un examen médico cotidiano. Los riesgos de la extracción de sangre incluyen solo la aparición de pinchazo muy leve, ya que la cantidad de sangre que se toma es muy pequeña. Se tomaran todas las medidas para prevenir la infección.

Beneficios: ¿Hay algo bueno que vaya a ocurrirme?

Por ahora, tú no obtendrás ningún beneficio directo al dar una muestra para este estudio, pero tú nos ayudarás a conocer más acerca de los genes y otros factores que conducen a las enfermedades del cerebro y los resultados de este tipo de estudios pueden ayudar en el futuro para la prevención y tratamiento de estas enfermedades en otros miembros de tu familia y de la comunidad.

¿Cuales son los costos?

El proveer una muestra para este estudio no tendrá ningún costo y no se le cobrará nada a tus padres por las pruebas y exámenes que se le realicen dentro de la investigación. A ti o a tus padres no se le pagará por su participación en este estudio. En el caso muy remoto que tú o algún miembro de su familia se vea afectado

mientras se le toma la muestra, se le darán los primeros auxilios necesarios y se remitirá al servicio médico de costumbre.

Confidencialidad: ¿Van a saber todos acerca de esto?

Una vez nosotros tomemos las respectivas muestras de sangre, le asignaremos un número de código. Nosotros separaremos de tu muestra de sangre tu nombre y cualquier otra información que te pueda identificar. Mantendremos los archivos que unen su nombre al número de código en un cajón con llave. Solo el investigador principal podrá mirar esos archivos guardados. Mantendremos de manera privada los resultados de las pruebas que se le realicen y la información que tú nos des. Tu nombre y otros datos que puedan identificarte no aparecerán cuando nosotros presentemos este estudio o publiquemos los resultados del mismo en revistas científicas médicas.

Nombre del participante

Firma

Fecha: dd _____ mm _____ aa _____

Consentimiento y asentimiento informados para Neuro-imágenes

Consentimiento Informado

Proyecto “ANÁLISIS CLÍNICO Y GENÉTICO EN UNA MUESTRA DE NIÑOS COLOMBIANOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO”.

El Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia está llevando a cabo una investigación que busca conocer más acerca de como los genes afectan el riesgo de una persona para desarrollar el Trastorno obsesivo compulsivo, una enfermedad neuropsiquiátrica frecuente en la población infantil y juvenil.

Nosotros deseamos obtener una muestra de sangre suya y de su hijo en este estudio debido a que usted es el representante legal y el familiar en primer grado de consanguinidad que asiste a la consulta de psiquiatría infantil en el Hospital La Misericordia, en la cual nosotros hemos estado realizando nuestras investigaciones. Nosotros consideramos que alrededor de unas 30 personas participarán y facilitarán sus imágenes de cerebro para nuestro estudio.

¿Por que se realiza este estudio?

Este estudio se está realizando debido a que las enfermedades psiquiátricas infantiles y en especial el Trastorno obsesivo-compulsivo causa problemas de salud, económicos y sociales serios tanto en las personas afectadas como en sus familiares y su entorno inmediato. Se ha descrito que el riesgo de una persona para desarrollar enfermedades psiquiátricas está relacionado con algunos factores ambientales y que varios genes pueden estar relacionados con este riesgo y se espera encontrar más genes relacionados en el futuro, así como diferencias a nivel anatómico entre los cerebros de personas son el diagnóstico y sin él.

El propósito de nuestro estudio es estudiar más acerca de cuáles áreas cerebrales son los más importantes para las enfermedades psiquiátricas de la infancia, principalmente el Trastorno obsesivo-compulsivo.

¿Quiénes están involucrados en el estudio?

Si usted decide facilitar la toma de imágenes para este estudio, nosotros tomaremos una serie de imágenes estructurales sin medio de contraste y dichas imágenes serán llevadas a los Laboratorios de Genética de la Universidad Nacional de Colombia donde serán estudiados con el software indicado.

En el Hospital de la Misericordia se le realizarán algunas pruebas clínicas y neuropsicológicas estandarizadas internacionalmente para el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas y para el diagnóstico del Trastorno obsesivo-compulsivo, y haremos algunas preguntas sobre la historia de enfermedades en usted y su familia, su estado general de salud, y en general sobre su historia de vida. Usted puede escoger no responder alguna de las preguntas.

¿Cómo la información acerca de usted se mantendrá de manera privada?

Una vez nosotros tomemos las respectivas imágenes, le asignaremos un número de código. Nosotros separaremos de sus imágenes su nombre y cualquier otra información que lo pueda identificar. Mantendremos los archivos que unen su nombre al número de código en un cajón con llave. Solo el investigador principal podrá mirar esos archivos guardados. Mantendremos de manera privada los resultados de las pruebas que se le realicen y la información que usted nos dé. Su nombre y otros datos que puedan identificarlo a usted no aparecerán cuando nosotros presentemos este estudio o publiquemos los resultados del mismo en revistas científicas médicas.

¿Cuáles son los riesgos del estudio?

Los riesgos de la toma de imágenes sin utilizar medio de contraste son mínimos, ya que no se requieren inyecciones ni introducir sustancias al cuerpo, es similar a una radiografía. Se asegurará la confidencialidad y privacidad de los datos acerca de usted.

¿Cuales son los beneficios de participar?

Por ahora, usted no obtendrá ningún beneficio directo al proveer una muestra para este estudio, pero usted nos ayudara a conocer más acerca de las áreas cerebrales y otros factores que conducen a las enfermedades del cerebro y los resultados de este tipo de estudios pueden ayudar en el futuro para la prevención y tratamiento de estas enfermedades en otros miembros de su familia y de la comunidad.

¿Cuales son los costos del estudio?

El proveer una muestra para este estudio no tendrá ningún costo y no se le cobrará nada por las pruebas y exámenes que se le realicen dentro de la investigación. A usted no se le pagará por su participación en este estudio. En el caso muy remoto que usted o algún miembro de su familia se vea afectado mientras se le toma la muestra, se le darán los primeros auxilios necesarios y se le remitirá a su servicio médico de costumbre.

¿Cómo encontraré los resultados de este estudio?

Los estudios que nosotros hacemos en las muestras son para aumentar el conocimiento acerca de cómo los genes y otros factores afectan la salud y la enfermedad. El conocimiento que estamos recogiendo al estudiar grupos de personas todavía es muy preliminar para tener un impacto inmediato sobre el tratamiento o prevención en las personas. El análisis de los resultados puede tardar varios meses. Por estas razones, nosotros no le daremos por ahora los resultados de nuestras investigaciones realizadas en su muestra de manera individual. Sin embargo, se realizarán conferencias acerca de los resultados que nosotros hemos obtenido en nuestras investigaciones. Estas conferencias no darán los resultados genéticos de manera individual, sino que le mostrará los resultados obtenidos con varias personas estudiadas y lo que estamos aprendiendo acerca de las áreas cerebrales y las enfermedades psiquiátricas. Además, nosotros publicaremos lo que encontremos en revistas médicas sin dar datos individuales.

¿Que le pasara a mi muestra después que el estudio finalice?

Luego que el estudio termine, nosotros planeamos tener la muestra no utilizada para investigaciones futuras. Nosotros no tenemos planes de investigación específicos pero pensamos usar estas muestras para el estudio de otras características de las enfermedades psiquiátricas. Nosotros almacenaremos su muestra bajo un código numérico y mantendremos el archivo que enlaza el código con su nombre de manera estrictamente privada. Nosotros podemos compartir muestras con otros investigadores sobre áreas cerebrales y enfermedades, pero no les daremos a los otros investigadores que permitan identificarlo a usted.

Un Comité de ética institucional revisara adicionalmente todos los proyectos futuros. Usted puede escoger que su muestra no permanezca almacenada para la investigación futura y aun ser parte de este estudio.

¿Cuáles son mis derechos como participante?

Usted es libre de participar en este estudio. No habrá sanciones o perdidas de beneficios si usted no desea tomar parte del mismo. Si usted decide participar en este estudio, usted puede abandonarlo en cualquier momento. Usted puede decidir o no que su muestra permanezca almacenada y aun ser parte de este estudio. Además, usted puede acceder a que su muestra este almacenada y luego decidir que sea retirada del almacenamiento. Nosotros le daremos una copia de este consentimiento para que usted la guarde en sus archivos.

¿A quien puedo llamar si tengo preguntas o problemas?

Sí usted tiene alguna pregunta acerca de este estudio, contacte a los Dres. Humberto Arboleda y/o Rafael Vásquez, quienes dirigen este estudio en La Facultad De Medicina, Departamento de Psiquiatría, Universidad Nacional de Colombia. Conmutador 3165000.

Por favor lea el párrafo siguiente, piense su elección y firme si está de acuerdo.

Yo acepto dar las imágenes que sean tomadas de mi cerebro para este estudio. He leído o escuchado la información, he tenido la oportunidad de hacer preguntas y siento que todas mis inquietudes al respecto han sido resueltas. Yo entiendo que el dar una muestra para el estudio es mi elección. Comprendo que los resultados individuales del estudio no me serán dados. Entiendo que la historia clínica donde me estén tratando puede ser consultada por los miembros de este estudio de la Universidad Nacional para obtener otras características del diagnóstico o el tratamiento. He recibido una copia de este consentimiento para guardarlo. Yo he leído la sección de este formato sobre el almacenamiento de mi muestra para investigación futura.

Consentimiento y firma

Mi elección sobre que mi muestra permanezca almacenada para ser usada en investigaciones futuras bajo las condiciones descritas es: ____ positiva ó ____ negativa.

Nombre del acudiente

Firma

C.C. No.

Fecha: dd ____ mm ____ aa ____

Nombre del paciente

Documento de Asentimiento Informado para Niños Imágenes

Universidad Nacional de Colombia

Proyecto “ANÁLISIS CLÍNICO Y GENÉTICO EN UNA MUESTRA DE NIÑOS COLOMBIANOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO”.

Mi nombre es Jorge Enrique Avila Campos y mi trabajo consiste en investigar las enfermedades psiquiátricas infantiles y en especial el Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Se ha dicho que el riesgo de una persona para desarrollar enfermedades psiquiátricas está relacionado con algunos factores ambientales y que varios genes pueden estar relacionados con este riesgo y se espera encontrar más genes relacionados en el futuro.

Te voy a dar información e invitarle a tomar parte de este estudio de investigación. Puedes elegir si participar o no. Hemos discutido esta investigación con tus padres/acudientes y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres/acudientes también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tiene porque hacerlo, aún cuando tus padres lo hayan aceptado.

Puedes discutir cualquier aspecto de este documento con tus padres o amigos o cualquier otro con el que te sientas cómodo. Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. No tienes que decidirlo inmediatamente.

Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

Objetivo: ¿Por qué esta haciendo esta investigación?

Nuestro propósito es estudiar más acerca de las diferencias cerebrales más importantes para los trastornos psiquiátricos de la infancia, principalmente el Trastorno obsesivo-compulsivo.

¿Porqué me pide a mi?

Estamos observando las imágenes de cerebro de niños entre 7 y 17 años que son o no diagnosticados con TOC.

La participación es voluntaria: ¿Tengo que hacer esto?

No tienes porque participar en esta investigación si no lo deseas. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiara nada. Esta es todavía tu clínica, todo sigue igual que antes. Incluso si dices que “sí” ahora, puedes cambiar de idea más tarde y estará bien todavía. Si es aplicable al caso: Si algo cambia y deseamos que permanezcas en el estudio de investigación incluso si deseas discontinuarlo, hablaremos contigo antes.

Procedimientos ¿Qué me va a suceder?

Se va a tomar resonancia magnética para mirar estructuras en la que no es necesario inyectar medio de contraste por lo que representa un riesgo mínimo similar al de una radiografía cotidiana.

Beneficios: ¿Hay algo bueno que vaya a ocurrirme?

Por ahora, tú no obtendrás ningún beneficio directo al dar una muestra para este estudio, pero tú nos ayudarás a conocer más acerca de los genes y otros factores que conducen a las enfermedades del cerebro y los resultados de este tipo de estudios pueden ayudar en el futuro para la prevención y tratamiento de estas enfermedades en otros miembros de tu familia y de la comunidad.

¿Cuales son los costos?

El proveer una imagen para este estudio no tendrá ningún costo y no se le cobrará nada a tus padres por las pruebas y exámenes que se le realicen dentro de la investigación. A ti o a tus padres no se le pagará por su participación en este estudio. En el caso muy remoto que tú o algún miembro de su familia se vea afectado mientras se le toma la muestra, se le darán los primeros auxilios necesarios y se remitirá al servicio médico de costumbre.

Confidencialidad: ¿Van a saber todos acerca de esto?

Una vez nosotros tomemos las respectivas muestras de sangre, le asignaremos un número de código. Nosotros separaremos de tus imágenes tu nombre y cualquier otra información que te pueda identificar. Mantendremos los archivos que unen su nombre al número de código en un cajón con llave. Solo el investigador principal podrá mirar esos archivos guardados. Mantendremos de manera privada los resultados de las pruebas que se le realicen y la información que tú nos des. Tu nombre y otros datos que puedan identificarte no aparecerán cuando nosotros presentemos este estudio o publiquemos los resultados del mismo en revistas científicas médicas.

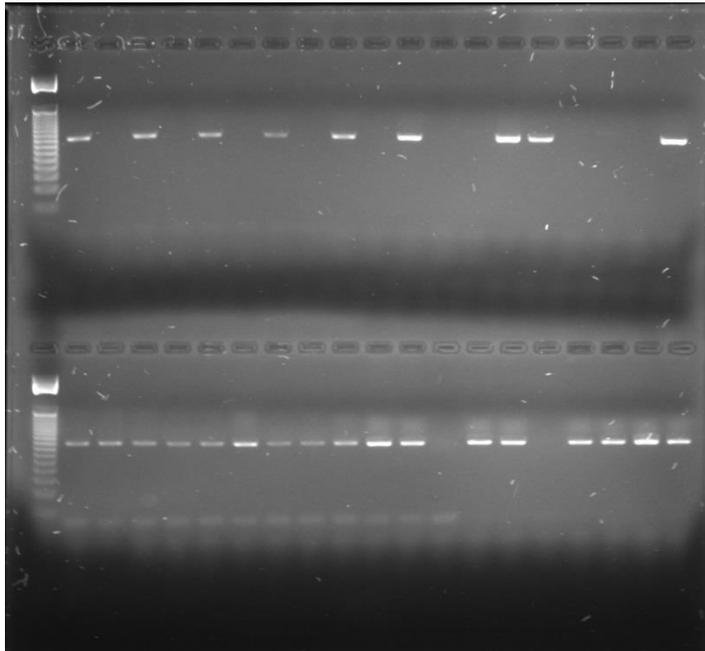
Nombre _____

Firma _____

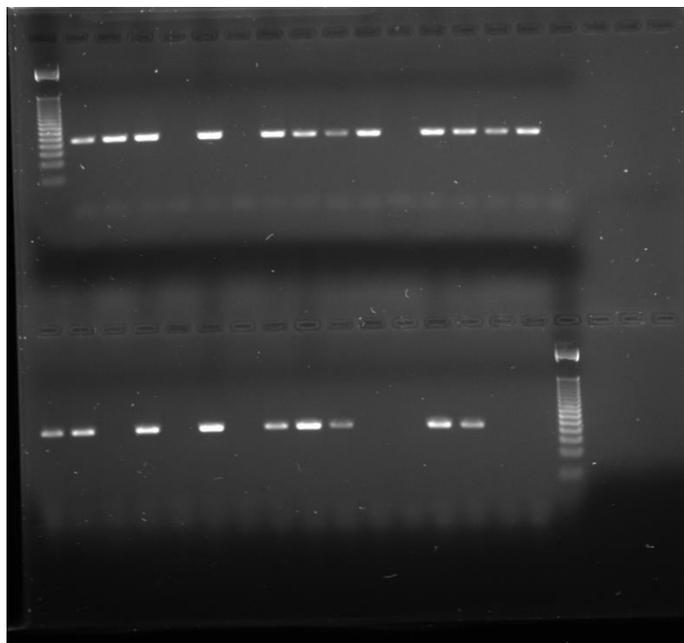
Fecha _____

Anexo 4: EJEMPLO DE LOS GELES PARA CADA POLIMORFISMO

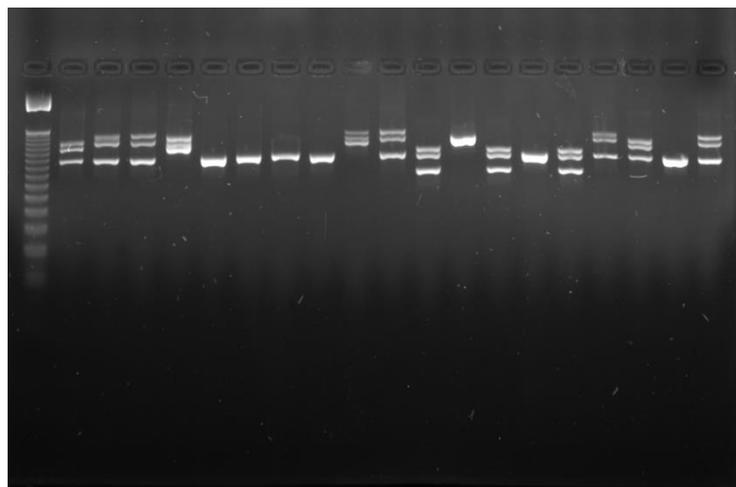
MAO-A



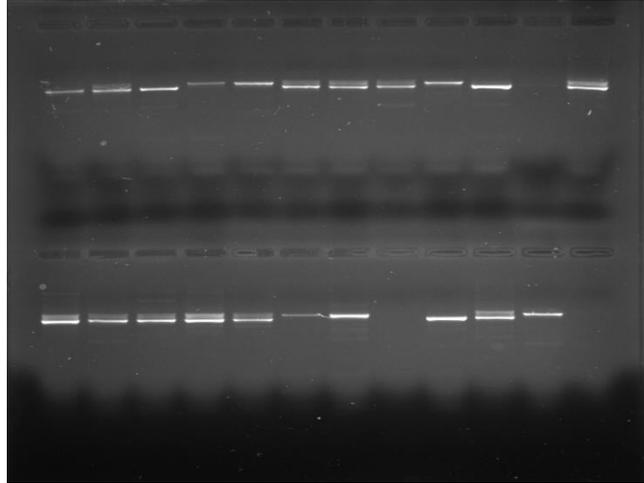
SLC1A1



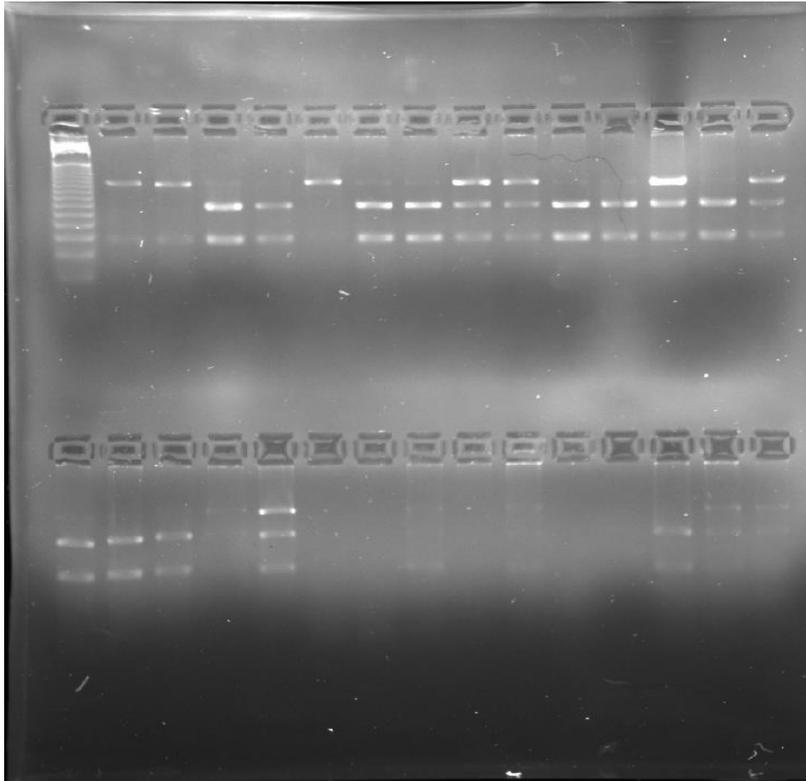
DRD4

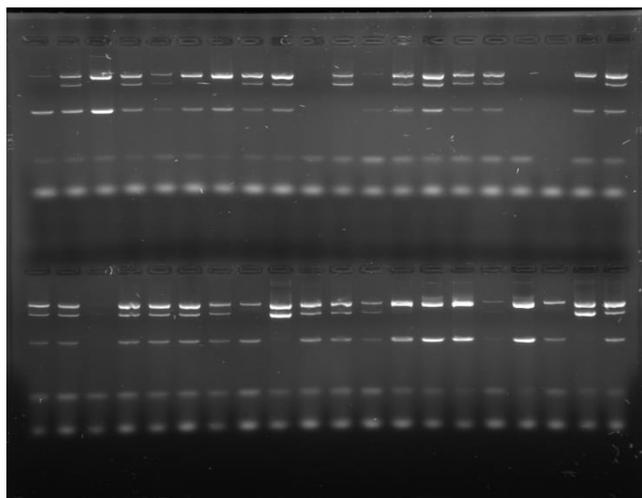


HTTLPR



HT2A



COMT

Anexo 5: PRIMERS USADOS PARA CADA POLIMORFISMO

Tablas 4. Primers usados para cada polimorfismo

	HT1LPR	HT2A	COMT	DRD4	SLC1A1*	MAO-A*
Primer Forward	ATGCCAGCACCT AAGCCCTAATGT	CTGGGTGGCA TATTTCTGCT	P ATCCAAGTCCCT CTCTCCACCTG	GCGACTACGT GGTCTACTCG	FW1: GCTGGAGGCCACACCTAGAA FW2: GCTGGAGGCCACACCTAGAG	FW1: GAGAAACCAGTTAATTCAGGGG FW2: GAGAAACCAGTTAATTCAGGGT
Primer Reverse	GGACCCGAAGG TGGCGGGA	ACCAAGGAC TCCTGGTTTC	B GGGGGGGGGGC ACACCTTGCTTC AC	AGGACCTCA TGGCCTTG	TAGGCAGATGAATGGGCAGT	TGCCTGTGACCTCAGTCTG
			Q GTTGGGGCTCACCT CCAAGAGAAGC			

Anexo 6: CONSIDERACIONES ÉTICAS

La metodología y el manejo de la información de esta investigación se adecua a las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y se encuentra en el marco de la legislación nacional, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud).

La participación de los sujetos es voluntaria y por medio de un consentimiento informado utilizado en una investigación anterior, ver anexo 2. La extracción de la muestra por medio de la saliva no representa riesgos reportados para las personas. La extracción de este material así como la aplicación de la entrevista, pruebas clínicas y neuropsicológicas se hará por personal idóneo en el tema. En cuanto a la información y a los resultados obtenidos se manejará total confidencialidad.

Este trabajo permitirá un mayor conocimiento del trastorno que posteriormente se verá reflejado en un mejor diagnóstico y tratamientos más específicos y no generará costos adicionales al paciente o a sus familiares por el análisis genético y aplicación de pruebas que no se usan en la consulta cotidiana.

La participación de los pacientes dentro del proyecto ofrece un riesgo mínimo. La extracción de sangre o saliva es un método convencional en cualquier tipo de evaluación médica, lo cual no va a producir efectos secundarios ni alteraciones físicas al individuo, tratase de paciente o control. Los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico. La responsabilidad del estudio recae en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo clínicamente competente.

No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores. Ninguno de los pacientes que van a ser evaluados va a ser sometido a intervenciones experimentales; tampoco implica gastos económicos extras para los pacientes ni una inversión exagerada de su tiempo.

En todo momento de la investigación se tomarán las medidas necesarias para respetar la privacidad del paciente (los datos del trabajo se mantendrán custodiados a través del acceso restringido y el uso de códigos para respetar privacidad). En cuanto a los beneficios que este trabajo va a producir directamente al paciente y a sus familiares, está una mayor precisión diagnóstica, y control del trastorno objeto del proyecto, sin ningún costo por el servicio de análisis genético o neuropsicológico, al igual que la asesoría para las familias de cómo sobrellevar el trastorno dentro de las mismas. Indirectamente, los beneficios que ofrece este proyecto son a nivel informativo dentro de la población colombiana en general y en particular para las personas que interactúan con niños como los docentes y padres de familia, adicional a la posibilidad de acercarse a un diagnóstico genético efectivo de estas enfermedades; para los médicos y demás trabajadores de la salud en el área de las enfermedades neuropsiquiátricas, la posibilidad de contar con el conocimiento científico obtenido de la investigación en nuestro medio de las mencionadas enfermedades.

Para que un paciente y sus respectivos familiares sean incluidos en el presente estudio, es indispensable que lo hagan de manera voluntaria y con independencia previa información y aclaración de dudas sobre las características de la investigación; proceso realizado por el investigador principal. Se incluye

el documento escrito de consentimiento informado para ser firmado por los padres del paciente para formalizar su aceptación.

Se genera una discusión ética con respecto a los resultados genéticos obtenidos, particularmente para el grupo de pacientes que son el principal objeto de nuestro estudio y su relación con los factores de riesgo. El genotipo de algunos genes evaluados en este estudio puede conducir al desarrollo del trastorno sólo bajo ciertas condiciones ambientales o por la interacción con otros factores genéticos, hasta ahora desconocidos. En estos casos los componentes genéticos parecen conferir una probabilidad de desarrollar el cuadro en una proporción variable. En el caso de genes de susceptibilidad varias preguntas surgen cuando se analiza un estudio genético en particular, como análisis predictivo de un trastorno mental. Todos están de acuerdo que el uso predictivo de estos polimorfismos en personas asintomáticas no es recomendable en este momento, mientras que la opinión de su uso potencial como herramienta diagnóstica difiere entre los grupos.

Es importante discriminar entre estos dos tipos de análisis. Los expertos han concluido que aunque el factor de riesgo más consistente para un trastorno mental, hasta el momento su baja sensibilidad y especificidad, la ausencia de estrategias preventivas y de tratamiento, lo hace inapropiado como uso en predicción. No se excluye la posibilidad de que con más estudios la genotipificación llegue a ser útil como herramienta predictiva para algunos individuos. De nuestra experiencia como grupo interdisciplinario de ya algunos años podemos señalar que desde el punto de vista del diagnóstico, para la familia y el médico la posibilidad de establecer claramente el diagnóstico probable, y especialmente el definitivo, constituyen un importante aspecto y herramienta para las distintas situaciones futuras en que se encuentran involucradas estas familias, en términos de prevención, manejo clínico, consejería genética, entre otros.

La información suministrada de los resultados genéticos debe ser considerada en forma global, como resultado de una etapa en la que se encuentra el conocimiento actual del tema; el conocimiento de los resultados genéticos en forma individualizada por familia está restringido al grupo investigador, manteniéndose la confidencialidad de toda la información y los resultados de la investigación. La publicación de los resultados de estas investigaciones se propondrá en revistas de reconocida calidad académica y científica nacionales e internacionales y a través de conferencias del mismo carácter, en la que se garantizará la confidencialidad y privacidad de quienes han participado en la investigación, haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

Este proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Impacto Ambiental

Este trabajo se desarrolla en el marco de la Ley 430 de Enero 16 de 1998 por la cual se dictan las normas prohibitivas en materia ambiental, referentes a los desechos peligrosos. Dentro del desarrollo de este trabajo, en su parte de laboratorio, se requiere la utilización de sustancias que pueden ser nocivas para la salud de las personas que manipulen estos reactivos; por lo tanto para mitigar estos efectos se exige la

aplicación de las normas básicas de bioseguridad en laboratorio (cabinas de flujo, utilización de bata de laboratorio, guantes, tapabocas) para evitar posibles consecuencias negativas sobre los investigadores.

Además, se debe tener en cuenta la producción de desechos tóxicos que pueden repercutir de manera adversa sobre el medio ambiente, específicamente geles y residuos de extracción, guantes y demás elementos del laboratorio contaminados con las sustancias tóxicas, por lo cual antes de descartar cualquier elemento será clasificado y depositado en bolsas rojas, y los líquidos serán inactivados con hipoclorito de sodio antes de ser descartados.

Dentro del trabajo experimental no se genera impactos ambientales relacionados con la producción y/o emisión de gases tóxicos, ni alteración significativa de ecosistemas, lo cual significa que no hay riesgo alguno para las personas que se encuentren en áreas aledañas a los sitios donde se desarrolle la fase de laboratorio del proyecto. La aplicación de estas normas permitirá realizar un uso sostenible de los recursos y disminuir la presión antrópica a los cuales son sometidos los ecosistemas acuáticos y terrestres circundantes de la Sabana de Bogotá garantizando su conservación a largo plazo.

Declaración De Pertinencia Social

Se espera que el tamizaje de factores de riesgo para el desarrollo de este estudio produzca un nuevo conocimiento en nuestro medio que pueda traducirse en un mayor conocimiento de los aspectos etiológicos de estas enfermedades, sin embargo, que dado el conocimiento actual no es posible tratamiento curativo, sí permite desprender estrategias de prevención y cuidado que reduzcan no solo costos económicos sino conlleven a una mejor calidad de vida de las poblaciones en cuestión. Adicionalmente junto con el desarrollo del proyecto se logran interacciones entre los padres y profesionales de la salud que generan un mayor conocimiento de las situaciones y contextos que rodean al trastorno.

Declaración Sobre El Aporte A La Educación

Posibilitará la formulación de nuevos proyectos a nivel clínico de los aspectos genéticos y clínicos y el fortalecimiento de la docencia, por el Grupo de Neurociencias Universidad Nacional de Colombia. De acuerdo con la discusión internacional, la investigación y análisis estadístico nos permitirá una mayor confiabilidad desde el punto de vista científico de nuestros resultados. En cuanto a la formación de nuevos investigadores, se propone la realización de trabajos de tesis de Maestría de la Universidad Nacional en el marco de las actividades del proyecto investigativo y una participación activa de los estudiantes de pregrado y postgrado inscritos en las Líneas de Profundización en Genética Humana, Neurología del Comportamiento y de la Maestría en Neurociencias. Se organizarán y dictarán conferencias magistrales y videoconferencias dirigidas a profesionales y estudiantes de diferentes especialidades de la salud sobre temáticas académicas de actualidad en neurociencias relacionadas con el proyecto de investigación.

Adicionalmente se plantea publicar por lo menos un artículo en una revista internacional que sirva como insumo para el conocimiento actual del tema y el desarrollo de futuras investigaciones.

Declaración Sobre Propiedad Intelectual

Este proyecto se enmarca en los términos del Acuerdo 035 del 2003 del Consejo Académico, que reglamenta la Propiedad Intelectual en la Universidad Nacional de Colombia, y en la que se establecen los reconocimientos morales y patrimoniales, producto de los desarrollos de este proyecto de investigación, particularmente los originados en nuevo conocimiento en el área de las neurociencias y bajo los principios de Buena Fe, Favorabilidad, Responsabilidad, Cooperación, respeto al Conocimiento Tradicional y Folclor, entre otros, consignados en dicho Acuerdo.

8. Referencias

- Abbruzzese, M., Ferri, S., & Scarone, S. (1995). Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res*, *58*(1), 37-43. doi: 016517819502670R [pii]
- Abramovitch, A., Abramowitz, J. S., & Mittelman, A. (2013). The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, *33*(8), 1163-1171. doi: 10.1016/j.cpr.2013.09.004
- Albert, U., Maina, G., Ravizza, L., & Bogetto, F. (2002). An exploratory study on obsessive-compulsive disorder with and without a familial component: are there any phenomenological differences? *Psychopathology*, *35*(1), 8-16. doi: psp35008 [pii]
- American Psychiatric Association., & American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association., & American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, *7*(4), 268-277. doi: 10.1038/nrn1884
- Angst, J., Gamma, A., Endrass, J., Goodwin, R., Ajdacic, V., Eich, D., & Rossler, W. (2004). Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *254*(3), 156-164. doi: 10.1007/s00406-004-0459-4
- Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., & Burbaud, P. (2004). Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol*, *72*(3), 195-221. doi: 10.1016/j.pneurobio.2004.02.004
- Arnold, P. D., Macmaster, F. P., Richter, M. A., Hanna, G. L., Sicard, T., Burroughs, E., . . . Rosenberg, D. R. (2009). Glutamate receptor gene (GRIN2B) associated with reduced anterior cingulate glutamatergic concentration in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *172*(2), 136-139. doi: 10.1016/j.psychresns.2009.02.005
- Arnold, P. D., Sicard, T., Burroughs, E., Richter, M. A., & Kennedy, J. L. (2006). Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(7), 769-776. doi: 63/7/769 [pii]

10.1001/archpsyc.63.7.769

- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, *14*(6), 1238-1243. doi: 10.1006/nimg.2001.0961
- Ayyadevara, S., Thaden, J. J., & Shmookler Reis, R. J. (2000). Discrimination of primer 3'-nucleotide mismatch by taq DNA polymerase during polymerase chain reaction. *Anal Biochem*, *284*(1), 11-18. doi: 10.1006/abio.2000.4635
- Baca-Garcia, E., Vaquero-Lorenzo, C., Diaz-Hernandez, M., Rodriguez-Salgado, B., Dolengevich-Segal, H., Arrojo-Romero, M., . . . Saiz-Ruiz, J. (2007). Association between obsessive-compulsive disorder and a variable number of tandem repeats polymorphism in intron 2 of the serotonin transporter gene. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *31*(2), 416-420. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.10.016
- Bailey, C. G., Ryan, R. M., Thoeng, A. D., Ng, C., King, K., Vanslambrouck, J. M., . . . Rasko, J. E. (2011). Loss-of-function mutations in the glutamate transporter SLC1A1 cause human dicarboxylic aminoaciduria. *J Clin Invest*, *121*(1), 446-453. doi: 10.1172/JCI44474
- Bishara, A. J., Kruschke, J. K., Stout, J. C., Bechara, A., McCabe, D. P., & Busemeyer, J. R. (2010). Sequential Learning Models for the Wisconsin Card Sort Task: Assessing Processes in Substance Dependent Individuals. *J Math Psychol*, *54*(1), 5-13. doi: 10.1016/j.jmp.2008.10.002
- Camarena, B., Rinetti, G., Cruz, C., Gomez, A., de La Fuente, J. R., & Nicolini, H. (2001). Additional evidence that genetic variation of MAO-A gene supports a gender subtype in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet*, *105*(3), 279-282.
- Carlsson, M. L. (2000). On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr Scand*, *102*(6), 401-413. doi: 9r014 [pii]
- Crinion, J., & Price, C. J. (2005). Right anterior superior temporal activation predicts auditory sentence comprehension following aphasic stroke. *Brain*, *128*(Pt 12), 2858-2871. doi: 10.1093/brain/awh659
- Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev*, *29*(3), 399-419. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.11.006
- Chamberlain, S. R., & Menzies, L. (2009). Endophenotypes of obsessive-compulsive disorder: rationale, evidence and future potential. *Expert Rev Neurother*, *9*(8), 1133-1146. doi: 10.1586/ern.09.36
- Choi, J. S., Kang, D. H., Kim, J. J., Ha, T. H., Lee, J. M., Youn, T., . . . Kwon, J. S. (2004). Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*, *38*(2), 193-199.
- da Rocha, F. F., Malloy-Diniz, L., Lage, N. V., Romano-Silva, M. A., de Marco, L. A., & Correa, H. (2008). Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessive-

- compulsive disorder. *Behav Brain Res*, 195(1), 159-163. doi: 10.1016/j.bbr.2008.05.015
- Denys, D., Van Nieuwerburgh, F., Deforce, D., & Westenberg, H. (2006). Association between the dopamine D2 receptor TaqI A2 allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16(6), 446-450. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.12.001
- Dickel, D. E., Veenstra-VanderWeele, J., Bivens, N. C., Wu, X., Fischer, D. J., Van Etten-Lee, M., . . . Hanna, G. L. (2007). Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 61(3), 322-329. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.030
- Dickel, D. E., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N. J., Wu, X., Fischer, D. J., Van Etten-Lee, M., . . . Hanna, G. L. (2006). Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63(7), 778-785. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.778
- do Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Curi, M., Quatrano, S., Katsovitch, L., Miguel, E. C., & Pauls, D. L. (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 136B(1), 92-97. doi: 10.1002/ajmg.b.30149
- Dobson, A. J., & Barnett, A. G. (2008). *An introduction to generalized linear models* (3rd ed.). Boca Raton: CRC Press.
- Eapen, V., Pauls, D. L., & Robertson, M. M. (2006). The role of clinical phenotypes in understanding the genetics of obsessive-compulsive disorder. *J Psychosom Res*, 61(3), 359-364. doi: S0022-3999(06)00346-1 [pii]
- 10.1016/j.jpsychores.2006.07.021
- Eichstedt, J. A., & Arnold, S. L. (2001). Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a tic-related subtype of OCD? *Clin Psychol Rev*, 21(1), 137-157. doi: S0272-7358(99)00044-6 [pii]
- Ellison, A., Schindler, I., Pattison, L. L., & Milner, A. D. (2004). An exploration of the role of the superior temporal gyrus in visual search and spatial perception using TMS. *Brain*, 127(Pt 10), 2307-2315. doi: 10.1093/brain/awh244
- Feinstein, S. B., Fallon, B. A., Petkova, E., & Liebowitz, M. R. (2003). Item-by-item factor analysis of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15(2), 187-193.
- Flessner, C. A., Allgair, A., Garcia, A., Freeman, J., Sapyta, J., Franklin, M. E., . . . March, J. (2010). The impact of neuropsychological functioning on treatment outcome in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, 27(4), 365-371. doi: 10.1002/da.20626
- Fontenelle, L. F., Nascimento, A. L., Mendlowicz, M. V., Shavitt, R. G., & Versiani, M. (2007). An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 8(5), 563-583. doi: 10.1517/14656566.8.5.563

- Gehring, W. J., & Willoughby, A. R. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, *295*(5563), 2279-2282. doi: 10.1126/science.1066893
- Gogtay, N., & Thompson, P. M. (2010). Mapping gray matter development: implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn*, *72*(1), 6-15. doi: 10.1016/j.bandc.2009.08.009
- Gottesman, II, & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, *160*(4), 636-645.
- Graff-Guerrero, A., De la Fuente-Sandoval, C., Camarena, B., Gomez-Martin, D., Apiquian, R., Fresan, A., . . . Nicolini, H. (2005). Frontal and limbic metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the SLC6A4 gene polymorphism. *Neuroimage*, *25*(4), 1197-1204. doi: S1053-8119(04)00772-4 [pii]
- 10.1016/j.neuroimage.2004.12.020
- Grisham, J. R., Anderson, T. M., & Sachdev, P. S. (2008). Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *258*(2), 107-116. doi: 10.1007/s00406-007-0789-0
- Hanna, G. L., Himle, J. A., Curtis, G. C., & Gillespie, B. W. (2005). A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *134B*(1), 13-19. doi: 10.1002/ajmg.b.30138
- Harkin, B., & Kessler, K. (2011). The role of working memory in compulsive checking and OCD: a systematic classification of 58 experimental findings. *Clin Psychol Rev*, *31*(6), 1004-1021. doi: 10.1016/j.cpr.2011.06.004
- He, Q., Xue, G., Chen, C., Lu, Z. L., Chen, C., Lei, X., . . . Bechara, A. (2012). COMT Val158Met polymorphism interacts with stressful life events and parental warmth to influence decision making. *Sci Rep*, *2*, 677. doi: 10.1038/srep00677
- Hemmings, S. M., Kinnear, C. J., Niehaus, D. J., Moolman-Smook, J. C., Lochner, C., Knowles, J. A., . . . Stein, D. J. (2003). Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, *13*(2), 93-98.
- Henson, R. N., Cansino, S., Herron, J. E., Robb, W. G., & Rugg, M. D. (2003). A familiarity signal in human anterior medial temporal cortex? *Hippocampus*, *13*(2), 301-304. doi: 10.1002/hipo.10117
- Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, *158*(10), 1568-1578.
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & May, S. (2008). *Applied survival analysis : regression modeling of time-to-event data* (2nd ed.). Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience.
- Hu, X. Z., Lipsky, R. H., Zhu, G., Akhtar, L. A., Taubman, J., Greenberg, B. D., . . . Goldman, D. (2006). Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*, *78*(5), 815-826. doi: 10.1086/503850

- Huysen, C., van den Heuvel, O. A., Wolters, L., de Haan, E., Lindauer, R., & Veltman, D. J. (2013). A longitudinal VBM study in paediatric obsessive-compulsive disorder at 2-year follow-up after cognitive behavioural therapy. *World J Biol Psychiatry*. doi: 10.3109/15622975.2013.819122
- Kalra, S. K., & Swedo, S. E. (2009). Children with obsessive-compulsive disorder: are they just "little adults"? *J Clin Invest*, 119(4), 737-746. doi: 10.1172/JCI37563
- 37563 [pii]
- Kanai, Y., & Hediger, M. A. (2004). The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1: molecular, physiological and pharmacological aspects. *Pflugers Arch*, 447(5), 469-479. doi: 10.1007/s00424-003-1146-4
- Kang, D. H., Kim, J. J., Choi, J. S., Kim, Y. I., Kim, C. W., Youn, T., . . . Kwon, J. S. (2004). Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16(3), 342-349. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16.3.342
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*, 17(11), 4302-4311.
- Karayiorgou, M., Morris, M. A., Morrow, B., Shprintzen, R. J., Goldberg, R., Borrow, J., . . . et al. (1995). Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(17), 7612-7616.
- Karayiorgou, M., Sobin, C., Blundell, M. L., Galke, B. L., Malinova, L., Goldberg, P., . . . Gogos, J. A. (1999). Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 45(9), 1178-1189. doi: S0006-3223(98)00319-9 [pii]
- Karnath, H. O. (2001). New insights into the functions of the superior temporal cortex. *Nat Rev Neurosci*, 2(8), 568-576. doi: 10.1038/35086057
- Kelley, W. M., Miezin, F. M., McDermott, K. B., Buckner, R. L., Raichle, M. E., Cohen, N. J., . . . Petersen, S. E. (1998). Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*, 20(5), 927-936.
- Kolmodin, L. A., & Birch, D. E. (2002). Polymerase chain reaction. Basic principles and routine practice. *Methods Mol Biol*, 192, 3-18. doi: 10.1385/1-59259-177-9:003
- Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol*, 65(3), 185-236.
- Kwon, J. S., Joo, Y. H., Nam, H. J., Lim, M., Cho, E. Y., Jung, M. H., . . . Hong, K. S. (2009). Association of the glutamate transporter gene SLC1A1 with atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 66(11), 1233-1241. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.155
- Lewin, A. B., Larson, M. J., Park, J. M., McGuire, J. F., Murphy, T. K., & Storch, E. A. (2014). Neuropsychological functioning in youth with obsessive compulsive disorder: An examination of executive function and memory

- impairment. *Psychiatry Res*, 216(1), 108-115. doi: 10.1016/j.psychres.2014.01.014
- Lewis, C. M. (2002). Genetic association studies: design, analysis and interpretation. *Brief Bioinform*, 3(2), 146-153.
- Lin, P. Y. (2007). Meta-analysis of the association of serotonin transporter gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(3), 683-689. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.12.024
- Liu, Q., Thorland, E. C., Heit, J. A., & Sommer, S. S. (1997). Overlapping PCR for bidirectional PCR amplification of specific alleles: a rapid one-tube method for simultaneously differentiating homozygotes and heterozygotes. *Genome Res*, 7(4), 389-398.
- Liu, S., Yin, Y., Wang, Z., Zhang, X., & Ma, X. (2013). Association study between MAO-A gene promoter VNTR polymorphisms and obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*, 27(4), 435-437. doi: 10.1016/j.janxdis.2013.04.005
- Lochner, C., Hemmings, S. M., Kinnear, C. J., Moolman-Smook, J. C., Corfield, V. A., Knowles, J. A., . . . Stein, D. J. (2004). Gender in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14(2), 105-113. doi: 10.1016/S0924-977X(03)00063-4
- Martin, A., Wiggs, C. L., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1996). Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature*, 379(6566), 649-652. doi: 10.1038/379649a0
- McKay, D., Abramowitz, J. S., Calamari, J. E., Kyrios, M., Radomsky, A., Sookman, D., . . . Wilhelm, S. (2004). A critical evaluation of obsessive-compulsive disorder subtypes: symptoms versus mechanisms. *Clin Psychol Rev*, 24(3), 283-313. doi: 10.1016/j.cpr.2004.04.003
- S0272735804000431 [pii]
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., del Campo, N., . . . Bullmore, E. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 130(Pt 12), 3223-3236. doi: awm205 [pii]
- 10.1093/brain/awm205
- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(3), 525-549. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.09.005
- Miguel, E. C., Leckman, J. F., Rauch, S., do Rosario-Campos, M. C., Hounie, A. G., Mercadante, M. T., . . . Pauls, D. L. (2005). Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*, 10(3), 258-275. doi: 4001617 [pii]
- 10.1038/sj.mp.4001617

- Mion, M., Patterson, K., Acosta-Cabronero, J., Pengas, G., Izquierdo-Garcia, D., Hong, Y. T., . . . Nestor, P. J. (2010). What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain*, *133*(11), 3256-3268. doi: 10.1093/brain/awq272
- Nestadt, G., Addington, A., Samuels, J., Liang, K. Y., Bienvenu, O. J., Riddle, M., . . . Cullen, B. (2003). The identification of OCD-related subgroups based on comorbidity. *Biol Psychiatry*, *53*(10), 914-920. doi: S0006322302016773 [pii]
- Nestadt, G., Grados, M., & Samuels, J. F. (2010). Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, *33*(1), 141-158. doi: 10.1016/j.psc.2009.11.001
- Nestadt, G., Lan, T., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O. J., 3rd, Liang, K. Y., . . . Shugart, Y. Y. (2000). Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am J Hum Genet*, *67*(6), 1611-1616. doi: 10.1086/316898
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O. J., 3rd, Liang, K. Y., LaBuda, M., . . . Hoehn-Saric, R. (2000). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(4), 358-363.
- Nicolini, H., Arnold, P., Nestadt, G., Lanzagorta, N., & Kennedy, J. L. (2009). Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *170*(1), 7-14. doi: 10.1016/j.psychres.2008.10.011
- Nomura, M., & Nomura, Y. (2006). Psychological, neuroimaging, and biochemical studies on functional association between impulsive behavior and the 5-HT2A receptor gene polymorphism in humans. *Ann N Y Acad Sci*, *1086*, 134-143. doi: 1086/1/134 [pii]
- 10.1196/annals.1377.004
- Olley, A., Malhi, G., & Sachdev, P. (2007). Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: a selective review. *J Affect Disord*, *104*(1-3), 15-23. doi: 10.1016/j.jad.2007.02.023
- Pauls, D. L. (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues Clin Neurosci*, *12*(2), 149-163.
- Peng, Z., Shi, F., Shi, C., Yang, Q., Chan, R. C., & Shen, D. (2013). Disrupted cortical network as a vulnerability marker for obsessive-compulsive disorder. *Brain Struct Funct*. doi: 10.1007/s00429-013-0602-y
- Perez, M., Brown, J. S., Vrshek-Schallhorn, S., Johnson, F., & Joiner, T. E., Jr. (2006). Differentiation of obsessive-compulsive-, panic-, obsessive-compulsive personality-, and non-disordered individuals by variation in the promoter region of the serotonin transporter gene. *J Anxiety Disord*, *20*(6), 794-806. doi: S0887-6185(05)00100-3 [pii]
- 10.1016/j.janxdis.2005.09.001
- Pinto, A., Greenberg, B. D., Grados, M. A., Bienvenu, O. J., 3rd, Samuels, J. F., Murphy, D. L., . . . Nestadt, G. (2008). Further development of YBOCS dimensions in the OCD Collaborative Genetics study: symptoms vs.

- categories. *Psychiatry Res*, 160(1), 83-93. doi: S0165-1781(07)00249-1 [pii]
- 10.1016/j.psychres.2007.07.010
- Porton, B., Greenberg, B. D., Askland, K., Serra, L. M., Gesmonde, J., Rudnick, G., . . . Kao, H. T. (2013). Isoforms of the neuronal glutamate transporter gene, SLC1A1/EAAC1, negatively modulate glutamate uptake: relevance to obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*, 3, e259. doi: 10.1038/tp.2013.35
- Poyurovsky, M., Michaelovsky, E., Frisch, A., Knoll, G., Amir, I., Finkel, B., . . . Weizman, R. (2005). COMT Val158Met polymorphism in schizophrenia with obsessive-compulsive disorder: a case-control study. *Neurosci Lett*, 389(1), 21-24. doi: 10.1016/j.neulet.2005.06.064
- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Menchon, J. M., Deus, J., & Vallejo, J. (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61(7), 720-730. doi: 10.1001/archpsyc.61.7.720
- 61/7/720 [pii]
- Radua, J., van den Heuvel, O. A., Surguladze, S., & Mataix-Cols, D. (2010). Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 67(7), 701-711. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.70
- Rao, N. P., Reddy, Y. C., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2008). Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(6), 1574-1579. doi: S0278-5846(08)00180-2 [pii]
- 10.1016/j.pnpbp.2008.05.026
- Reinhart, R. M., & Woodman, G. F. (2014). Causal control of medial-frontal cortex governs electrophysiological and behavioral indices of performance monitoring and learning. *J Neurosci*, 34(12), 4214-4227. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5421-13.2014
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306(5695), 443-447. doi: 10.1126/science.1100301
- Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Mercadante, M. T., Shavitt, R. G., Prado, H. S., Sada, P., . . . Miguel, E. C. (2001). Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1899-1903.
- Rosenberg, D. R., MacMaster, F. P., Keshavan, M. S., Fitzgerald, K. D., Stewart, C. M., & Moore, G. J. (2000). Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(9), 1096-1103. doi: 10.1097/00004583-200009000-00008
- Rosenberg, D. R., Mirza, Y., Russell, A., Tang, J., Smith, J. M., Banerjee, S. P., . . . Moore, G. J. (2004). Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy

- controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43(9), 1146-1153. doi: 10.1097/01.chi.0000132812.44664.2d
- Rotge, J. Y., Aouizerate, B., Amestoy, V., Lambrecq, V., Langbour, N., Nguyen, T. H., . . . Guehl, D. (2012). The associative and limbic thalamus in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: an experimental study in the monkey. *Transl Psychiatry*, 2, e161. doi: 10.1038/tp.2012.88
- Rotge, J. Y., Langbour, N., Guehl, D., Bioulac, B., Jaafari, N., Allard, M., . . . Burbaud, P. (2010). Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 686-691. doi: 10.1038/npp.2009.175
- Saiz, P. A., Garcia-Portilla, M. P., Arango, C., Morales, B., Bascaran, M. T., Martinez-Barrondo, S., . . . Bobes, J. (2008). Association study between obsessive-compulsive disorder and serotonergic candidate genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(3), 765-770. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.12.005
- Samochowiec, J., Hajduk, A., Samochowiec, A., Horodnicki, J., Stepien, G., Grzywacz, A., & Kucharska-Mazur, J. (2004). Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res*, 128(1), 21-26. doi: 10.1016/j.psychres.2004.05.012
- Samuels, J., Wang, Y., Riddle, M. A., Greenberg, B. D., Fyer, A. J., McCracken, J. T., . . . Nestadt, G. (2011). Comprehensive family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 156B(4), 472-477. doi: 10.1002/ajmg.b.31184
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23(3), 563-586.
- Shah, D. B., Pesiridou, A., Baltuch, G. H., Malone, D. A., & O'Reardon, J. P. (2008). Functional neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression: overview of disease circuits and therapeutic targeting for the clinician. *Psychiatry (Edgmont)*, 5(9), 24-33.
- Shugart, Y. Y., Wang, Y., Samuels, J. F., Grados, M. A., Greenberg, B. D., Knowles, J. A., . . . Nestadt, G. (2009). A family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive-compulsive disorder in 378 families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B(6), 886-892. doi: 10.1002/ajmg.b.30914
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, 27, 279-306. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-1386.
- Stadhouders, R., Pas, S. D., Anber, J., Voermans, J., Mes, T. H., & Schutten, M. (2010). The effect of primer-template mismatches on the detection and quantification of nucleic acids using the 5' nuclease assay. *J Mol Diagn*, 12(1), 109-117. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090035

- Stein, D. J. (2000). Advances in the neurobiology of obsessive-compulsive disorder. Implications for conceptualizing putative obsessive-compulsive and spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 23(3), 545-562.
- Stein, D. J., Koen, N., Fineberg, N., Fontenelle, L. F., Matsunaga, H., Osser, D., & Simpson, H. B. (2012). A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 14(3), 211-219. doi: 10.1007/s11920-012-0268-9
- Stewart, S. E., Mayerfeld, C., Arnold, P. D., Crane, J. R., O'Dushlaine, C., Fagerness, J. A., . . . Mathews, C. A. (2013). Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 162B(4), 367-379. doi: 10.1002/ajmg.b.32137
- Stewart, S. E., Yu, D., Scharf, J. M., Neale, B. M., Fagerness, J. A., Mathews, C. A., . . . Pauls, D. L. (2012). Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 18(7), 788-798. doi: 10.1038/mp.2012.85
- Stewart, S. E., Yu, D., Scharf, J. M., Neale, B. M., Fagerness, J. A., Mathews, C. A., . . . Pauls, D. L. (2013). Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 18(7), 788-798. doi: 10.1038/mp.2012.85
- Thomas, S. J., Gonsalvez, C. J., & Johnstone, S. J. (2014). How specific are inhibitory deficits to obsessive-compulsive disorder? A neurophysiological comparison with panic disorder. *Clin Neurophysiol*, 125(3), 463-475. doi: 10.1016/j.clinph.2013.08.018
- Togao, O., Yoshiura, T., Nakao, T., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Nakagawa, A., . . . Honda, H. (2010). Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*, 184(1), 29-37. doi: 10.1016/j.psychres.2010.06.011
- Toplak, M. E., Sorge, G. B., Benoit, A., West, R. F., & Stanovich, K. E. (2010). Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions, and intelligence. *Clin Psychol Rev*. doi: S0272-7358(10)00065-6 [pii]
- 10.1016/j.cpr.2010.04.002
- Valente, A. A., Jr., Miguel, E. C., Castro, C. C., Amaro, E., Jr., Duran, F. L., Buchpiguel, C. A., . . . Busatto, G. F. (2005). Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry*, 58(6), 479-487. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.021
- van den Heuvel, O. A., Remijnse, P. L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H. J., Uylings, H. B., . . . Veltman, D. J. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, 132(Pt 4), 853-868. doi: awn267 [pii]

10.1093/brain/awn267

- Veenstra-VanderWeele, J., Kim, S. J., Gonen, D., Hanna, G. L., Leventhal, B. L., & Cook, E. H., Jr. (2001). Genomic organization of the SLC1A1/EAAC1 gene and mutation screening in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 6(2), 160-167. doi: 10.1038/sj.mp.4000806
- Viswanath, B., Janardhan Reddy, Y. C., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2009). Cognitive endophenotypes in OCD: a study of unaffected siblings of probands with familial OCD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(4), 610-615. doi: S0278-5846(09)00057-8 [pii]
- 10.1016/j.pnpbp.2009.02.018
- Wang, Z., Xiao, Z., Inslicht, S. S., Tong, H., Jiang, W., Wang, X., . . . Jiang, S. (2009). Low expression of catecholamine-O-methyl-transferase gene in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*, 23(5), 660-664. doi: 10.1016/j.janxdis.2009.02.004
- Wendland, J. R., Kruse, M. R., Cromer, K. R., & Murphy, D. L. (2007). A large case-control study of common functional SLC6A4 and BDNF variants in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 32(12), 2543-2551. doi: 10.1038/sj.npp.1301394
- Wendland, J. R., Moya, P. R., Timpano, K. R., Anavitarte, A. P., Kruse, M. R., Wheaton, M. G., . . . Murphy, D. L. (2009). A haplotype containing quantitative trait loci for SLC1A1 gene expression and its association with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 66(4), 408-416. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.6
- Weyler, W., Hsu, Y. P., & Breakefield, X. O. (1990). Biochemistry and genetics of monoamine oxidase. *Pharmacol Ther*, 47(3), 391-417.
- Willour, V. L., Yao Shugart, Y., Samuels, J., Grados, M., Cullen, B., Bienvenu, O. J., 3rd, . . . Nestadt, G. (2004). Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*, 75(3), 508-513. doi: 10.1086/423899
- Winkler, A. M., Kochunov, P., Blangero, J., Almasy, L., Zilles, K., Fox, P. T., . . . Glahn, D. C. (2010). Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*, 53(3), 1135-1146. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.028
- Wittfoth, M., Bornmann, S., Peschel, T., Grosskreutz, J., Glahn, A., Buddensiek, N., . . . Muller-Vahl, K. R. (2012). Lateral frontal cortex volume reduction in Tourette syndrome revealed by VBM. *BMC Neurosci*, 13, 17. doi: 10.1186/1471-2202-13-17
- Zinkstok, J., van Nimwegen, L., van Amelsvoort, T., de Haan, L., Yusuf, M. A., Baas, F., & Linszen, D. (2008). Catechol-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive symptoms in patients with recent-onset schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Res*, 157(1-3), 1-8. doi: 10.1016/j.psychres.2007.02.001
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Ramus, S. J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, 4(4), 483-495. doi: 10.1002/hipo.450040410

