



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**CAMBIOS EN LAS MEDIDAS ESPECTRALES DE BANDA ANCHA Y SU
RELACION A RESPUESTA A TRATAMIENTO EN LOS SUBTIPOS CLÍNICOS
DE PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO:
REVISADORES Y LAVADORES.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

Dr. Andrés Rodríguez Delgado

Asesores:

Tutor teórico: **Dr. Luis Alberto Vargas Álvarez**

Tutor metodológico: **Dr. Ernesto Reyes Zamorano**

MÉXICO, DF. Junio de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I. Marco teórico.....	3
II. Justificación	17
III. Planteamiento del problema	19
IV. Hipótesis	20
V. Objetivos	21
VI. Material y método.....	22
VII. Resultados	29
VIII. Discusión.....	42
IX. Anexo.....	46
X. Referencias bibliográficas.....	48

I. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El término obsesión (del latín *obsidere*, que significa asediar, investir, bloquear) no es reciente, si bien hasta 1799 fue utilizado en un sentido actual por Wartburg, y difundido bastante después por Luys (1883) y Falret (1889).

Aunque la patología obsesiva se conoce desde la antigüedad y ha sido fuente de estudios en los últimos 2 siglos, experimenta un reconocido interés en las últimas décadas, fundamentalmente por 3 factores: a) la clomipramina, cuyo primer trabajo en el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) data de 1967, consolidándose como el primer tratamiento antiobsesivo y con ello abriendo la vía de tratamientos farmacológicos útiles; b) desde la acción antiobsesiva de la clomipramina *Yaryura Tobias y colaboradores* plantean en 1977 la hipótesis serotoninérgica y tras ello la investigación biológica del trastorno, y c) la base biológica del trastorno se consolida en las últimas décadas gracias a los estudios como la electroencefalografía convencional y cuantitativa; así como los de neuroimagen (tomografía por emisión de positrones [PET], tomografía computarizada por emisión de fotón único [SPECT], y resonancia magnética [RM]). De esta forma, el TOC abre nuevas expectativas en la interpretación neurobiológica de los trastornos de ansiedad y proporciona un ejemplo de su complejidad etiopatológica, cuya aproximación psicologista pura es hoy claramente reduccionista.

EPIDEMIOLOGIA

El TOC tiene una tasa a lo largo de la vida de 2-3% en la población general, y una prevalencia a un año de 1.8% sin observarse diferencias significativas en su distribución con respecto al sexo; con excepción en el caso de los niños, en quienes el trastorno es más común en el sexo masculino. Usualmente, emerge en la adolescencia tardía o inicio de la adultez con una presentación clínica gradual, aunque esto puede ocurrir también en el comienzo de la infancia o adultez tardía; siendo su presentación clínica generalmente similar entre niños y adultos. ^(3,11) En México, los estudios han indicado una prevalencia a lo largo de la vida de 1.4 % y a 12 meses de 1.0%, con una edad de inicio media de 22.2 años. ⁽⁶⁾

Comparado con personas con otros trastornos de ansiedad, trastornos del estado del ánimo o controles sanos, los pacientes con TOC tienden a ser con mayor frecuencia desempleados y ser económicamente menos productivos. De igual manera, con menor frecuencia están casados; y tienden a reportar con mayor frecuencia deterioro en el funcionamiento social y ocupacional. ⁽⁸⁾ Es aún controversial el papel que desempeña el grupo étnico como factor de predisposición para el desarrollo del TOC y solo algunos estudios han indicado que la prevalencia de los síntomas obsesivos y compulsivos (no necesariamente con severidad clínica) es mayor entre el grupo étnico de blancos comparado con no-blancos. Así mismo, no existen datos contundentes a cerca de la asociación del trastorno con un estatus socio-económico en particular, sugiriéndose solamente una posible asociación con clases medias y altas, aunque esto puede ser solo el reflejo de una mayor disposición de atención médica de estos grupos. ⁽⁹⁾

COMORBILIDAD

Las comorbilidades en el TOC representan la regla más que la excepción, observándose en la mayoría de los estudios que entre un 50 y un 60% de las personas con el TOC tienen por lo menos otro diagnóstico psiquiátrico de eje I comórbido. Se ha calculado que solo una tercera parte de los pacientes con este trastorno se mantendrán a lo largo del curso del trastorno sin algún otro trastorno comórbido. Así, se reportan tasas de prevalencia para la comorbilidad de trastornos del estado del ánimo de 27.1%, de entre los cuales el trastorno depresivo mayor se observa asociado con mayor frecuencia, 20.7 % (tanto episodios únicos como recurrentes); y para trastornos de ansiedad un riesgo de 12.8%, siendo en este caso el trastorno fóbico social el que se ve asociado con mayor frecuencia, 3.6%. Todo esto sin observarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo. Otros trastornos de eje I comórbidos menos frecuentes son: hipocondriasis (2.8%), síndrome de Tourette (2.1%), trastorno de control de impulsos (1.6%), abuso de alcohol (1.5%) y trastorno por tics (1.5%). De igual manera, los estudios que han examinado la comorbilidad con un trastorno de la personalidad muestran que esto sucede con una prevalencia del 33%, siendo en este caso el trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad el más frecuentemente observado (9%); otros son el trastorno dependiente de la personalidad (7.6%) y el trastorno de la personalidad no especificado (6.6%). De esta manera se calcula una prevalencia 3 veces mayor entre los

pacientes con TOC para padecer un trastorno de personalidad comparado con la población general. ⁽¹⁰⁾ En un estudio realizado en la ciudad de México, se observó que la comorbilidad a lo largo de la historia del trastorno se presenta en un 71%, con una tasa mayor en mujeres que en hombres (razón= 2.7:1). Además, se observó que hasta en un 42.6% de los pacientes se hallan 2 trastornos comórbidos y en un 27.6% 3 trastornos. De igual manera, en el mismo estudio se observó que los trastornos que con mayor frecuencia se asocian al TOC fueron el trastorno depresivo mayor, y la fobia específica. ⁽⁶⁾

CLÍNICA

Clasificado dentro de los trastornos de ansiedad, el TOC se caracteriza por la presencia de dos síntomas cardinales, las obsesiones y las compulsiones o, más comúnmente por la presencia de ambos. Se definen a las obsesiones como ideas, temores, impulsos o imágenes repetitivas y persistentes que se experimentan como intrusivos, causantes de gran ansiedad, y egodistónicas, es decir que el individuo de que las experimenta las encuentra inaceptables. Cabe señalar, que estas no son simples preocupaciones acerca de situaciones de la vida real, y que la persona que las padece las reconoce como producto de su propia mente. Aunque en diversos trastornos se observan pensamientos o preocupaciones reiterativas similares en apariencia a las obsesiones (eg. el aspecto físico en el trastorno dismórfico corporal, una enfermedad concreta en la hipocondría o el peso corporal en la anorexia nerviosa) están focalizadas en aspectos concretos y relevantes de cada trastorno específico y carecen por tanto de las características intrínsecas y diferenciadoras de las ideas obsesivas como lo es la conciencia de absurdo, la egodistonía o la resistencia que el enfermo opone a las mismas. Las compulsiones son conductas o actos mentales repetitivos y estereotipados que el individuo afectado se siente obligado a realizar en respuesta a una obsesión o de acuerdo a normas rígidas. Estas tienen la intención de prevenir o reducir el estrés, o de prevenir algún evento temido. Sin embargo, pueden ser tan excesivos o por el contrario, no estar relacionadas realmente con lo que intentan evitar o mejorar. ⁽¹⁾

En la actualidad no existen pruebas de laboratorio diagnósticas para identificar el TOC, y el diagnóstico por tanto se hace mediante una entrevista clínica. Así, para su diagnóstico, y de acuerdo a los criterios establecidos en el *manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales edición IV (DSM-IV por sus siglas en inglés)*, la persona afectada

debe sufrir obsesiones o compulsiones que causen gran estrés, consuman tiempo en su realización (por lo menos 1 hora al día) o interfieran sustancialmente con la funcionalidad normal. ⁽⁴⁾

El TOC es una condición clínicamente heterogénea, en la cual existen diferentes tipos de obsesiones y compulsiones. Recientes estudios de factores analíticos han reducido los síntomas obsesivos y compulsivos a unas pocas dimensiones. Con ello es posible considerar en una mejor manera la naturaleza heterogénea del trastorno debido a que se supone que algunos pacientes pueden tener síntomas de una o más dimensiones. Dichos estudios han encontrado una estructura de síntomas marcadamente similar, oscilando entre 3 a 5 dimensiones:

- Necesidad de simetría; y compulsiones de orden, repetición y conteo.
- Atesoramiento, el cual consiste en adquirir y retener objetos; y compulsiones de acumulación asociadas.
- Temor a la contaminación; y compulsiones de lavado y limpieza.
- Obsesiones agresivas acerca de ser responsable de causar o fallar al prevenir un daño; compulsiones de revisión y comprobación.
- Obsesiones de contenido sexual/religioso; y compulsiones relacionadas.⁽²⁾

Hallazgos recientes han apoyado estas dimensiones a través de la edad, desde la infancia hasta la adultez. A pesar de que el atesoramiento ha sido tradicionalmente considerado como una forma o un síntoma de la dimensión del TOC, en la actualidad algunos investigadores tratan de dilucidar que este sea tal vez, un trastorno separado. ⁽³⁾

TEORÍAS NEUROANATÓMICAS

Las alteraciones estructurales en el cerebro de los pacientes con TOC, distribuidas en regiones diversas de la corteza y del parénquima cerebral, se han asociado a sistemas interrelacionados más que a núcleos o circunvoluciones anatómicas concretas, especialmente de las regiones límbicas del circuito cortico-estriatal.

Los estudios anatómicos iniciales realizados en primates documentaron la existencia de varios circuitos cerebrales especializados, los cuales en conjunto se han denominado

circuito orbitofronto-estriado-talámico. Dicho circuito ha sido el más implicado en la etiopatogenia del TOC. A nivel anatómico, la corteza orbitofrontal, una estructura paralímbica, proyecta al núcleo ventromedial del caudado; la corteza prefrontal dorsolateral, un área asociativa, proyecta al núcleo dorsolateral del caudado y, por último, el cíngulo anterior, el hipocampo y el núcleo accumbens. Esta división topográfica de las proyecciones se mantiene en el globo pálido, el núcleo subtalámico y el tálamo, dando lugar a diversos circuitos paralelos, los cuales se ha sugerido, desempeñan un rol funcional relativamente específico basado en la conexión dentro de cada área frontal en particular. De estos circuitos, se ha propuesto la existencia de una *vía directa* en la cual, las proyecciones se dirigen desde la corteza orbitofrontal hacia la cabeza del núcleo caudado y estriado ventral, posteriormente hacia el tálamo dorsomedial vía el pálido interno y la sustancia nigra, y finalmente regresando a la corteza orbitofrontal. La *vía indirecta*, que también se origina en la corteza orbitofrontal parte hacia el núcleo estriado, proyectando después en el segmento externo del globo pálido y el núcleo subtalámico, para retornar al segmento interno del pálido/sustancia nigra/porción reticular, y desde aquí, cerrando el mismo circuito, al tálamo y la corteza orbitofrontal.

Recientemente, las investigaciones han llevado a una modificación de este modelo, para de esta forma incluir al hipocampo, cíngulo anterior y amígdala basolateral, todo lo cual está extensamente conectado con la corteza orbitofrontal y en un todo, desempeñando una función afectiva en el circuito. Por otro lado, los estudios actuales en animales y en humanos lesionados, sugieren fuertemente que la corteza orbitofrontal juega un rol crucial en los aspectos emocionales y motivacionales de la conducta. Los estudios de imagen funcional han provisto de gran evidencia en apoyo al papel que desempeña la corteza orbitofrontal en la atribución y supervisión del valor de la recompensa, incluyendo la anticipación de la recompensa esperada y el conocimiento del posible premio que tendrá lugar.

Los ganglios de la base influyen en la generación de patrones tanto de movimiento en la medula espinal y tronco cerebral, como de patrones cognitivos en la corteza cerebral; lo cual ha sugerido que la actividad de vías orbitofronto-estriales se pudieran encontrar involucradas en el establecimiento de hábitos cognitivos, al igual que en el desarrollo de hábitos motores. De esta manera, se ha propuesto que el TOC está mediado por un desbalance en las vías directa (excitatoria) e indirecta (inhibitoria) dentro del circuito, lo cual conduce a la aparición de la sintomatología característica del trastorno. La evidencia

indica que la corteza orbitofrontal se encuentra implicada en la representación de recompensa y castigo, de la ansiedad y el procesamiento emocional, y en el control inhibitorio. Ya que las compulsiones clásicamente se han considerado como reductoras de ansiedad, se ha sugerido por tanto que estas descansan bajo la explicación de un déficit inhibitorio, lo cual alude a una disfunción de la corteza orbitofrontal desempeñando un importante rol en las manifestaciones clínicas del TOC.

Tomando en cuenta todo lo anterior, se ha postulado que las personas con TOC presentan un sesgo hacia la detección de estímulos significativos, relacionados con la agresividad, la higiene, el orden o la conducta sexual; que tienden a percibir como amenazantes, y que estaría mediado por una disfunción del circuito fronto-subcortical basado en un desequilibrio entre la vía directa y la indirecta, a expensas de un predominio patológico de la activación de la primera. (18, 33)

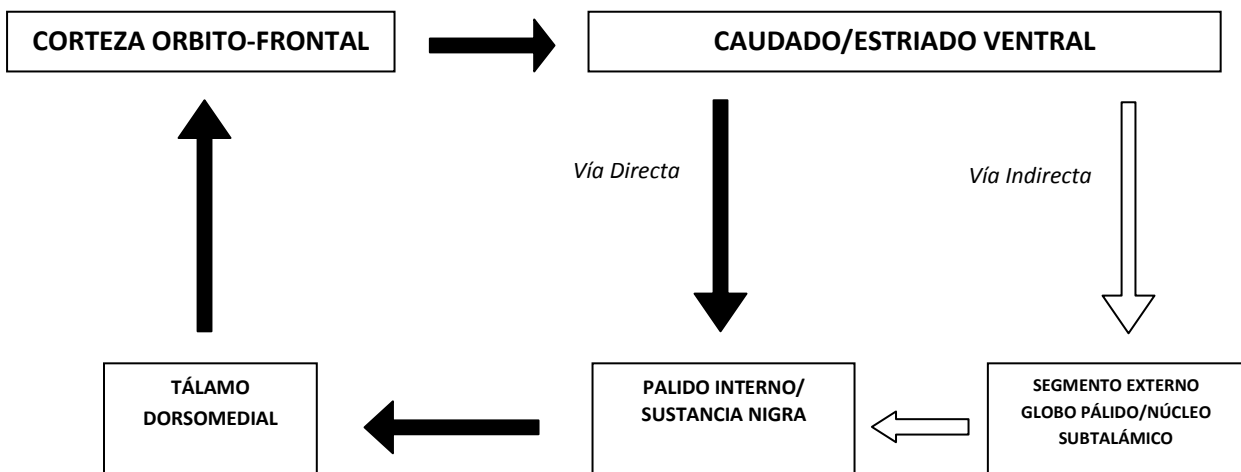


Figura 1. Hipótesis de la *vía directa* (flechas negras) e *indirecta* (flechas blancas) en la interconexión de las estructuras neuroanatómicas que conforman el circuito orbito-subcortical asociado a la sintomatología del TOC. (16)

TEORÍA NEUROBIOLÓGICAS

La investigación neurobiológica del TOC dio un gran paso cuando se observó una respuesta favorable posterior al uso de clomipramina; un antidepresivo tricíclico

serotoninérgico, ya que anterior a ello se consideraba a menudo al trastorno como refractario al tratamiento. Los estudios controlados demostraron que la clomipramina en el tratamiento del TOC era más efectiva que la desipramina, un antidepresivo tricíclico noradrenérgico, asociando de esta manera al TOC con una disrupción en el sistema serotoninérgico cerebral. Sin embargo, los diversos estudios clínicos que han analizado las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (*LCR*) de metabolitos de serotonina, sobretodo del ácido 5-hidroxiindolacético (*5-HIAA*), han arrojado resultados variables en pacientes con TOC. ⁽¹⁷⁾

Evidencia adicional de que la corteza orbitofrontal y ganglios basales se hallan involucrados en el TOC viene de los hallazgos en el tratamiento de este, mediante el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (*ISRS*), los cuales han mostrado la capacidad de producir una regulación a la baja de los autorreceptores 5HT-1D en la corteza orbitofrontal en estudios con animales. Así mismo, se ha observado que dicha regulación a la baja ocurre después de un periodo de 8 semanas de exposición a estos agentes, lo cual es compatible con las consideraciones de tiempo necesarias para observar efectos terapéuticos con el uso de *ISRS* en pacientes con dicho trastorno. Sin embargo, la comprensión del papel que desempeña la serotonina en los pacientes con el trastorno es aún poco claro debido a que aproximadamente el 50% de los pacientes con el trastorno no responde adecuadamente al tratamiento con el uso de este tipo de fármacos. ⁽¹⁹⁾

Debido al hecho de que no todos los pacientes con TOC responden al tratamiento con fármacos que influyen en el sistema serotoninérgico, se ha postulado una hipótesis dopamino-serotoninérgica a partir de la observación del rol que juega este neurotransmisor en las conductas estereotipadas en modelos animales y de la evidencia clínica de una importante interacción entre los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico. Además, la creciente evidencia de que la adición de un fármaco con acción dopaminérgica al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina podría ser exitoso en casos de TOC refractario, ha apoyado dicha hipótesis. ⁽¹⁷⁾

NEUROINMUNOLOGÍA

Durante los últimos años la evidencia de que el sistema inmune esté directamente implicado en la fisiopatología de algunos subtipos del trastorno obsesivo compulsivo ha

ido en crecimiento; ejemplo de ello son los trastorno neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a la infección por estreptococo (*PANDAS*, por sus siglas en inglés). En la década de los 90's se describió un grupo de pacientes pediátricos con TOC y/o trastorno por tics quienes experimentaron exacerbación de sus síntomas posterior a la infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (*SBHGA*) ; posterior a ello se han realizado diversos estudios con la intención de correlacionar dichas entidades. Actualmente, se estima que las infecciones asociadas al TOC ocurren en alrededor del 10% de los trastornos de inicio temprano, sugiriendo que esto podría ser una de varias causa para adquirir dicho trastorno. La evidencia principal se apoya en la identificación de anticuerpos (*Ac*) anti ganglios basales y el aumento de los títulos de anti estreptolisina en pacientes con TOC. (15, 16)

GENÉTICA

La herencia desempeña un papel importante en la etiología del TOC. Los estudios de familias han llevado a la conclusión de que las tasas del TOC son significativamente mayores en los parientes de los afectados, observándose una prevalencia del trastorno en ellos del 12%. (11) Pocos estudios de gemelos se han realizado a la fecha; sin embargo, en algunos de ellos se ha concluido que solo para el caso de los niños los síntomas obsesivo compulsivos son heredables, con una influencia genética en el rango de 45 a 65%. En contraste, los estudios en adultos ha sugerido solo una leve influencia genética sobre este tipo de síntomas con rangos que van del 27 al 47%. (12) Los estudios de análisis de segregación han apoyado la hipótesis de que el TOC pudiera ser causado por el efecto de un gen mayor, con efecto familiar residual (posiblemente causado por influencia poligénica). Aunque se ha observado un vínculo entre el TOC y el cromosoma 9q24; la asociación más estrecha con un cromosoma en particular se ha observado con 3q27-28; una región que contiene un gen que codifica para el receptor de serotonina 3C y que lo coloca como un posible gen candidato no estudiado con anterioridad. Así mismo, una variante del gen del trasportador de serotonina (*SERT*) consistente en una inserción (alelo largo "L") de una secuencia de 44 pares de bases en la región promotora se ha asociado con el TOC. Se ha sugerido que el sistema glutamatérgico pudiera también ser disfuncional en el TOC ya que algunas investigaciones han implicado genes del trasportador de glutamato – como *Sapap3* y *SLC1A1* – en este trastorno y; al igual que

SERT, el gen del receptor de la subunidad NMDA de glutamato ha sido asociado con el TOC sobretodo en estudios en familias. ⁽¹³⁾

La enzima catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) cuya función es el metabolismo de neurotransmisores monoaminérgicos se encuentra codificada en la región 22q11. De manera interesante, se ha observado que microdeleciones en esta región se asocian con síntomas obsesivo-compulsivos tanto en adultos como en infantes. Varios genes del sistema de neurotransmisión de dopamina como el gen del transportador de dopamina (*DAT*), y el gen del receptor de dopamina, sobretodo el gen *DRD 4*, también se han asociado positivamente a este trastorno. ⁽¹⁷⁾

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

a) EEG convencional

El tipo de electroencefalograma (*EEG*) más conocido es aquel que se analiza por inspección visual, por lo cual ha sido denominado como convencional, y se describe mediante la presencia y distribución topográfica de cuatro tipos de actividades electroencefalográficas: delta (δ), theta (Θ), alfa (α) y beta (β). La actividad δ tiene una frecuencia de 1-3 Hertzios (Hz) o ciclos por segundo, la Θ de 4-7 Hz, la α de 8-13 Hz y la β de 14-30 Hz. Debido a lo anterior, las bandas δ y Θ se identifican como actividades lentas mientras que las bandas α y β se conocen como actividades rápidas. ⁽¹⁹⁾

En la década de 1960, el grupo de Livanov de la antigua Unión Soviética, llevó a cabo una serie de investigaciones en las que evaluaba, mediante el coeficiente de correlación, la sincronización de la actividad electroencefalográfica entre un gran número de áreas corticales. Livanov observó que los sujetos normales en reposo, tenían una baja sincronización, existiendo pocas áreas que tuvieran una relación entre sí. Sin embargo, al presentarles un problema complejo que debían solucionar, aparecía un aumento considerable en el número de áreas en la corteza cerebral que trabajaban sincrónicamente (valores altos de coeficiente de correlación), con una gran actividad de los lóbulos frontales. Una vez resuelto el problema, los sujetos presentaban de nuevo el patrón de reposo. ^(21,25)

Siguiendo el mismo procedimiento, *Aslanov y col.* realizaron estudios en pacientes con neurosis obsesiva, observando en ellos una elevada sincronización de su actividad eléctrica cerebral, en las regiones anteriores y medias, durante la fase de agudización del trastorno (patrón semejante al de los sujetos normales que tratan de solucionar un problema complejo), mientras que en los periodos de mejoría clínica la sincronización era menor, asemejándose al patrón de los sujetos normales en reposo.

b) EEG cuantitativo

El EEG en cada derivación representa una mezcla de frecuencias las cuales pueden ser separadas mediante el procedimiento matemático conocido como *Análisis de Fourier*. Por medio del mismo, el EEG en cada derivación se transforma del dominio del tiempo al dominio de la frecuencia y, en lugar de tener oscilaciones de voltaje en función del tiempo, se tendrán valores de potencia en función de la frecuencia, los cuales surgen de elevar al cuadrado los valores de amplitud de cada una de las ondas en que se ha descompuesto la actividad correspondiente a cada derivación. A partir de ellos se calcula el espectro de potencia que es una gráfica de la potencia en función de la frecuencia y de donde se derivan las diferentes medidas espectrales. Cuando se utilizan las potencias correspondientes a cada una de las frecuencias en que se ha descompuesto la actividad de la derivación se obtiene un espectro denominado de “*banda estrecha*”. Por otro lado, cuando las potencias del espectro de banda estrecha se agrupan dentro de los rangos de las bandas clásicas de la electroencefalografía se obtiene el espectro de “*banda ancha*”: δ , θ , α , β . Entre las medidas espectrales de banda ancha más utilizadas en la investigación clínica se encuentran: la potencia absoluta (PA) y la potencia relativa (PR). La PA es el área representada bajo la curva del espectro mientras que la PR presenta el porcentaje de actividad en banda y se calcula como el valor de la PA en esa banda entre la suma de los valores de PA de todas las bandas. ^(26,27) Mediante el uso de este tipo de análisis; denominado cuantitativo, el EEG o electroencefalografía cuantitativa (*Quantitative EEG: Q-EEG, por sus siglas en inglés*), ha contribuido de manera importante a la investigación en psiquiatría. En particular, las medidas derivadas del análisis de frecuencia del EEG, han puesto de manifiesto la presencia de subgrupos electroencefalográficos en pacientes que pertenecen a un mismo diagnóstico clínico. ⁽²³⁾

c) EEG y TOC

Mediante estudios de electroencefalografía convencional en pacientes con TOC se han evidenciado anomalías en los trazos de este, refiriéndose sobre todo a la presencia de actividad lenta como la anomalía más común, especialmente de la actividad de tipo Θ . Estudios posteriores, han reportado de manera similar, una alta frecuencia de patrones inespecíficos de ondas lentas anormales, predominantemente de actividad no específica (*Pacella y cols., 1944; Rockwell y cols.; Simons y cols., 1947*) y difusa en la frecuencia Θ (*Insel y cols., 1983*).^(23,24)

Posteriormente, mediante la realización de estudios electroencefalográficos cuantitativos en pacientes con TOC, *Perros y cols. (1992)* observaron que estos pacientes presentaban un exceso significativo de PR de bandas Θ en las regiones central y temporal izquierda respecto a controles sanos. Los estudios realizados con pacientes con este trastorno por *Prichep y cols. (1993)*, demostraron la existencia de dos subgrupos electroencefalográficos dentro de un grupo de pacientes con TOC que eran homogéneos desde el punto de vista clínico. En este estudio, se reportó que un subgrupo de pacientes se caracterizaba por un exceso de PR de bandas Θ , especialmente en regiones frontales y frontotemporales, y el otro por un incremento en la PR de bandas α . EL 80% de los pacientes del primer subgrupo no mostró respuesta al tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) mientras que el 82.4% del segundo subgrupo si lo hizo. Posteriormente, en 2003, *Hansen y cols.* confirmaron estos resultados en un grupo de pacientes con TOC sin depresión y observaron que el exceso de actividad α se asociaba a la respuesta a tratamiento con ISRS, y además que este exceso de actividad disminuía al cabo de tres meses de tratamiento.^(19, 30) De manera similar, *Karadag y cols.* en 2003, observaron un aumento de PA de bandas Θ en las regiones frontotemporales pero con una disminución de la PA de bandas β .⁽²⁸⁾

En otro estudio realizado por *Bucci y cols. (2004)* con 32 pacientes con TOC no medicados y 32 controles sanos emparejados con la edad, sexo y dominancia con los pacientes; se observaron diferentes tipos de anomalías en los valores de PA y PR de los pacientes con TOC cuando se compararon con los sujetos sanos, pero el hallazgo más consistente fue una disminución de los valores de estas medidas en las bandas α bajas (7.7-9.5 Hz), de manera difusa pero con predominio en las regiones anteriores.⁽²⁹⁾ En 2006, *Pogarell y cols.* evaluaron a 18 pacientes con TOC no medicados, así como a un

número igual de controles sanos, encontrando un incremento de PA de bandas δ y una disminución en el coeficiente de PA de bandas α /PA de bandas β en los pacientes con TOC. Así mismo, en dicho estudio se observó una correlación significativamente ($p \leq 0.05$) positiva entre estas medidas espectrales y los puntajes de obsesiones de la escala de severidad de Yale-Brown para TOC (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale: Y-BOCS, por sus siglas en inglés) y una correlación negativa con los puntajes de las compulsiones de la misma escala; observándose además que aquellos pacientes que se presentaban con altos niveles de obsesiones tenían mayores potencias absolutas en el EEG cuantitativo, especialmente en las frecuencias más rápidas (α y β), mientras que los pacientes con altos niveles de compulsiones mostraron usualmente potencias absolutas menores en frecuencias lentas (δ y Θ). (20)

Más recientemente, *Bolwing y cols.* en 2007 realizaron estudios en un grupo de pacientes con TOC, dividiendo a estos en 2 grupos: uno conformado por aquellos que presentaban respuesta a tratamiento farmacológico con paroxetina y otro por pacientes en los cuales no se observaba respuesta. Este estudio reportó la presencia de un incremento en la actividad α en regiones del cuerpo estriado, orbito-frontal y temporo-frontal en el grupo de pacientes respondedores, y se observó que los pacientes no respondedores mostraron un aumento de frecuencias Θ , especialmente en regiones temporales y frontales. (22)

Lo anterior pone en evidencia la asociación entre el TOC, su posible respuesta a tratamiento mediante ISRS, y las anomalías en potencias de banda ancha. Sin embargo, es importante no pasar por alto los diferentes cambios en la actividad electroencefalográfica que ocurren por la acción del mismo tratamiento farmacológico. Han sido ampliamente estudiados los cambios que se producen por el efecto de diferentes tipos de antidepresivos a dosis terapéuticas; observándose que con el uso de antidepresivos tricíclicos (eg. clomipramina, imipramina, amitriptilina, desimipramina, etc.) se presenta un incremento de cantidad de actividad lenta y rápida aunado a una lentificación en la frecuencia del ritmo α , y a una inestabilidad en frecuencia y voltaje. De igual manera, el uso de ISRS se ha asociado a un incremento de las potencias del EEG cuantitativo a través de un incremento de la actividad α y δ , así como las benzodiazepinas a un aumento de la actividad β y una disminución en actividad α y en el voltaje en general, lo cual puede persistir por más de 2 semanas después de la suspensión de este último tipo de medicamento. (45)

NEUROIMAGENOLOGÍA

a) Neuroimagen estructural y TOC

Los primeros estudios sobre la morfología y tamaño de diversas áreas cerebrales en el TOC se basaron en el empleo de tomografía computarizada (*TC*), y aunque debe interpretarse cuidadosamente por las numerosas limitaciones técnicas de este tipo de estudio, sus resultados sugirieron sutiles anomalías en la estructura del núcleo caudado. Posteriormente, con el empleo de la resonancia magnética (*RM*) se mejoró el análisis de las estructuras cerebrales en el TOC. Los hallazgos más consistentes han reportado una sobretodo una reducción del volumen de la corteza orbitofrontal ⁽³⁶⁾. Sin embargo, también han sido reportadas anormalidades significativas en los ganglios de la base, amígdala, cíngulo anterior e hipocampo ^(36,37). Además, y de acuerdo con el modelo orbitofronto estriado del TOC, se han reportado disminuciones en los volúmenes del núcleo caudado y estriado. ⁽³³⁾ Otros estudios mediante este mismo método han hecho énfasis en elementos del sistema límbico, encontrando incrementos significativos del volumen del cíngulo anterior y disminución del volumen hipocampal ^(39,40). Por otro lado, el tálamo se ha observado aumentado en su volumen en pacientes con TOC, y de manera interesante, se ha observado su subsecuente reducción después de 12 semanas de tratamiento de estos pacientes con el ISRS paroxetina. ⁽³⁸⁾ A pesar de toda la información que se ha obtenido gracias a esta técnica, los hallazgos en la *RM* han demostrado ser inconsistentes en el reporte de cambios en los volúmenes de algunas estructuras, particularmente en el caso de los ganglios de la base, lo cual puede ser explicado por la heterogeneidad del fenotipo del TOC. ⁽¹⁸⁾

b) Neuroimagen funcional y TOC

Más recientemente, con el uso de técnicas de neuroimagen cerebral funcional, como los estudios realizados mediante tomografía por emisión de positrones (*PET*), se ha mostrado que la actividad de la corteza orbitofrontal en el TOC está incrementada comparado con el de sujetos sanos y lo que es más, que la normalización en ella es seguida a un tratamiento exitoso de dicho trastorno. ⁽¹⁸⁾ Además, a través de la medición de la función cerebral, tomando en cuenta las tasas de metabolismo de glucosa, se ha observado un significativo aumento del metabolismo en ambos hemisferios cerebrales, la cabeza del núcleo caudado y el giro orbitario en pacientes con el TOC. ⁽³⁴⁾ Otras áreas fuera de la

región orbitofrontal-estriatal que se han visto asociadas significativamente al TOC mediante este tipo de estudio son el giro angular en lóbulo parietal y la corteza de asociación visual ⁽⁴⁰⁾. Evidencia adicional que involucra áreas parietales en el TOC viene de estudios mediante provocación de síntomas, en los cuales se ha reportado una disminución del flujo sanguíneo en la unión temporo-parietal, particularmente en el lado derecho y correlacionado negativamente con la intensidad de los síntomas. ⁽⁴¹⁾

La resonancia magnética funcional (*RMf*) aplicada en la investigación de la actividad cerebral durante la provocación de síntomas y paradigmas de funciones ejecutivas; ha permitido la observación de anomalías orbitofronto-estriatales asociadas al TOC.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, también ha mostrado cambios en la activación de regiones teóricamente no asociadas con el TOC como la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal durante la provocación de síntomas, lo cual sugiere que existen áreas anormales fuera de la vía orbitofronto-estriatal involucradas en la exposición de síntomas obsesivos y compulsivos. ^(42,43)

Por otro lado, mediante la realización de estudios utilizando tomografía computarizada por emisión de fotón único (*SPECT*, por sus siglas en inglés *Single-Photon Emission Computed Tomography*) se han observado resultados contradictorios, predominando sin embargo, una reducción en el flujo sanguíneo cerebral de los pacientes con TOC y al igual que otros estudios de imagenología como el PET y la RM, se han observado implicaciones de áreas fuera del circuito orbitofronto-estriatal, específicamente en región parietal, así como una correlación negativa entre la intensidad de los síntomas y el flujo sanguíneo parietal derecho. ^(34, 41)

C) Neuroimagenología y subtipos del TOC

Se ha postulado la hipótesis de que cada dimensión de síntomas del TOC podría estar respaldada por distintos mecanismos biológico-conductuales. De hecho, se ha observado mediante estudios de *RMf* una mayor activación en pacientes con TOC subtipo lavador en región prefrontal ventromedial bilateral y núcleo caudado derecho en comparación con sujetos sanos; al igual que una mayor activación en putamen/globo pálido, tálamo y áreas corticales dorsales en el subtipo revisador; en el giro precentral izquierdo y corteza orbitofrontal derecha en el subtipo atesorador, en y regiones occipitotemporales izquierdas asociado a síntomas aversivos no relacionados. ⁽³¹⁾

CURSO

Se estima que cerca de una cuarta parte de los pacientes con el TOC tienen periodos en los cuales los síntomas se encuentran subclínicos, de esta manera la remisión total se observa raras veces, por lo cual se considera a este trastorno como con un curso crónico y persistente. Se ha observado que el ser mujer y el tener un inicio tardío de los síntomas se asocia con mayor probabilidad a una remisión ⁽⁸⁾. Debido a ello, se ha descrito que la mayoría de los pacientes mantienen sus síntomas a lo largo del tiempo con cierta estabilidad, observándose cambios en cuanto a su frecuencia e intensidad a lo largo del tiempo. En el caso de aquellos síntomas que cambian, esto suele ocurrir entre síntomas de una misma categoría, observándose así que los cambios entre diferentes categorías son raros. ⁽²⁾

El considerar al TOC por subtipos es de importancia no solo porque existen diferencias fenomenológicas en cuanto al subtipo del TOC, sino porque también parecen existir diferencias en cuanto el sustrato neurobiológico, la respuesta a tratamiento farmacológico, la presencia de una comorbilidad y la severidad del TOC. Así, se ha observado que el subtipo lavador tiene las tasas más altas de comorbilidad con TDM, que el subtipo revisador tiene en promedio una duración mayor y que aquellos con obsesiones agresivas, sexuales y religiosas tienen una mayor respuesta al tratamiento con *ISRS*; así como los subtipos de orden y simetría, y el de atesoramiento una pobre respuesta a este tipo de fármacos. ⁽³²⁾

ii. JUSTIFICACION

A la fecha, existen diversos estudios que ponen en evidencia que el TOC es una entidad clínicamente heterogénea. Al respecto de la fisiopatología del trastorno se han observado diversas alteraciones que sugieren una disfunción amplia y compleja, lo cual apoya la necesidad de un enfoque multidisciplinario en su evaluación. La información dada por los estudios electroencefalográficos, tanto convencional como cuantitativo han sido de amplia ayuda en el entendimiento de las estructuras y circuitos involucrados en su fisiopatología.

Además de que se ha replicado la observación de una “hiperfrontalidad” en los pacientes con TOC con el uso de estas técnicas; la electroencefalografía cuantitativa ha aportado una amplia información que puede ser utilizada como un predictor de respuesta al

tratamiento, tomando en cuenta patrones característicos ya observados hasta el momento. Es importante tomar en cuenta que la electroencefalografía cuantitativa no es solo una poderosa herramienta de estudio por los datos que arroja, sino que también y a diferencia de otras, es un método menos costoso y no invasivo.

En la literatura se hallan diversos estudios que hablan al respecto de los patrones electroencefalográficos de los pacientes con TOC. En este contexto, dichos estudios han aportado información que contribuye en la identificación de las estructuras y circuitos involucrados en la fisiopatología del trastorno. Así mismo, se han observado patrones de actividad cerebral característicos en pacientes con TOC y lo que es más, se han observado cambios en estos patrones posterior al tratamiento farmacológico. En general, las investigaciones realizadas al respecto han coincidido en informar hallazgos de exceso tanto de PR como de PA en bandas Θ (Perros *et al.*, 1992; Prichep *et al.*, 1993; Karadag *et al.*, 2003) y de excesos en PR de bandas α (Prichep *et al.* 1993; Hansen *et al.*, 2003). Sin embargo, han sido inconsistentes en las observaciones respecto a otras bandas como la disminución de PA de bandas β (Karadag *et al.* 2003) y el exceso de PA de bandas δ (Pogarell *et al.*, 2006).

Por lo anterior, es importante realizar estudios que corroboren dicha información y puedan aclarar las inconsistencias observadas; además, no existe información al respecto de que dependiendo del subtipo clínico del TOC pudieran observarse diferentes patrones electroencefalográficos ni tampoco si estos patrones pudieran funcionar como predictores al tratamiento. Esto es de importancia dada la heterogeneidad fenomenológica del TOC, ya que dicha heterogeneidad no parece referirse únicamente a diferentes presentaciones de una misma entidad, sino que parece ser más bien un indicador de diferencias en la fisiopatología del trastorno. Además, dado que este trastorno se ha asociado a una alta disfunción en las diferentes áreas de la vida de las personas afectadas y a que en México, y en general en Latinoamérica se cuentan con pocas investigaciones al respecto de este comparado con otras poblaciones en el mundo, en la medida en que se logren avances en este sentido, será cada vez más factible una mejor identificación y caracterización del trastorno y los subtipos, lo cual a la postre podría traer múltiples beneficios para los pacientes, al permitir desarrollar medidas terapéuticas más adecuadas que mejoren su calidad de vida.

iii. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Existirán anomalías como el aumento en la actividad lenta, como se ha reportado más frecuentemente en estudios electrofisiológicos previos de pacientes con TOC?
- ¿Existirán diferencias en la intensidad de frecuencias lentas de las medidas espectrales de banda ancha en los pacientes con TOC entre subtipos clínicos revisadores y lavadores previo al tratamiento?
- ¿Habrán cambios con tendencia a la normalización en las medidas espectrales de banda ancha en ambos subtipos clínicos revisadores y lavadores del TOC relacionado a la respuesta al tratamiento?
- ¿Se mantendrán sin tendencia a la normalización las medidas espectrales de banda ancha en ambos subtipos clínicos revisadores y lavadores del TOC relacionado a la no respuesta al tratamiento?
- Entre pacientes con subtipos clínicos revisadores y lavadores del TOC que no presentan respuesta al tratamiento, ¿las medidas espectrales de banda ancha se mantendrán sin tendencia a la normalización?
- Entre pacientes con subtipos clínicos revisadores y lavadores del TOC que presentan respuesta a tratamiento, ¿las frecuencias alfa de las medidas espectrales de banda ancha serán similares?
- Entre pacientes con subtipos clínicos revisadores y lavadores del TOC que no presentan respuesta a tratamiento ¿las frecuencias theta de las medidas espectrales de banda ancha serán similares?

IV. HIPOTESIS

- Se replicarán anomalías como el aumento en la actividad lenta, más frecuentemente reportada en estudios electrofisiológicos previos de pacientes con TOC.
- Se observarán diferencias de intensidad en frecuencias lentas de las medidas espectrales de banda ancha en los pacientes con TOC entre subtipos clínicos revisadores y lavadores previo al tratamiento.
- Se identificará cambios con tendencia a la normalización en las medidas espectrales de banda ancha en ambos subtipos clínicos revisadores y lavadores del TOC relacionado a la respuesta al tratamiento.
- No se identificará cambios con tendencia a la normalización en las medidas espectrales de banda ancha en ambos subtipos clínicos revisadores y lavadores del TOC relacionado a la falta de respuesta al tratamiento.
- No se identificarán diferencias en el cambio de las frecuencias alfa de las medidas espectrales de banda ancha entre pacientes con subtipos clínicos revisadores y lavadores respondedores al tratamiento.
- No se identificará diferencias en el cambio de las frecuencias theta de las medidas espectrales de banda ancha entre pacientes con subtipos clínicos revisadores y lavadores del TOC sin respuesta al tratamiento.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar si existe un cambio en las medidas espectrales de banda ancha de los pacientes con subtipos clínicos revisadores y lavadores posterior al tratamiento farmacológico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar cuáles son las diferencias entre las medidas espectrales de banda ancha de los pacientes con TOC de acuerdo al subtipo clínico previo a su tratamiento.
- Identificar cual es el patrón de cambio de las medidas espectrales de banda ancha en los subtipos clínicos revisadores y lavadores de TOC, y su relación a la respuesta a tratamiento.
- Identificar cual es el patrón de cambio de las medidas espectrales de banda ancha en los subtipos clínicos revisadores y lavadores de TOC, y su relación a la ausencia de respuesta a tratamiento.
- Identificar las diferencias en el patrón de cambio de las medidas espectrales de banda ancha de los pacientes respondedores a tratamiento entre subtipos clínicos del TOC: revisadores y lavadores.
- Identificar las diferencias en el patrón de cambio de las medidas espectrales de banda ancha de los pacientes no respondedores a tratamiento entre subtipos clínicos del TOC: revisadores y lavadores.

VI. MATERIAL Y METODO

TIPO DE ESTUDIO:

Comparativo, prospectivo, longitudinal y homodémico.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO:

Pacientes que cumplan los criterios diagnósticos para TOC de acuerdo al DSM-IV-TR, y con los subtipos clínicos predominantes de lavado y revisión; que acudan para su atención en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRF). Se plantea obtener una muestra de 20 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes que acudan al INPRF y que cuenten con el diagnóstico de TOC según el DSM-IV-TR con predominio de síntomas de lavado y revisión, y con una severidad en su sintomatología mayor de 20 puntos en Y-BOCS.
2. Que acepten participar en el estudio a través de la firma del consentimiento informado.
3. Se incluirán pacientes con diagnóstico en eje I de depresión con severidad de leve o moderada y otros trastornos de ansiedad leves a moderados como lo son el trastorno de ansiedad generalizada, fóbica social o fobia específica, siempre y cuando sea el TOC el diagnóstico principal.
4. Que se encuentren sin tratamiento farmacológico mínimo el mes previo a la inclusión en el estudio.
5. Diestros.
6. Escolaridad mínima de primaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes que no acepten participar.

2. Que presenten comorbilidad psiquiátrica con trastorno psicóticos, neurológicos, déficit intelectual o con patrón de dependencia pasada a alguna sustancia o consumo actual en patrón de abuso o dependencia de sustancias.
3. Pacientes con diagnóstico en eje I de trastornos afectivo o ansioso predominante sobre el TOC.
4. Se excluyen aquellos pacientes que necesiten para su tratamiento de otro psicotrópico además de un ISRS.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes que hayan aceptado inicialmente participar y que posteriormente, a lo largo de este decidan ya no continuar.
2. Aquellos pacientes que durante la realización del estudio electroencefalográfico se observe un patrón epileptiforme.

VALORACIÓN CLÍNICA:

Un psiquiatra experto en el TOC y trastornos del espectro obsesivo compulsivo realizará una evaluación clínica para corroborar el diagnóstico de TOC y establecer el subtipo predominante a través de la escala de Yale-Brown de verificación de síntomas obsesivo compulsivos por selección de síntoma blanco.

Se captará a los pacientes que acudan a consulta a la clínica de trastornos obsesivo compulsivo y trastornos del espectro, y a aquellos que posterior a su valoración figuren como candidatos se les realizará una evaluación clínica más amplia. Dentro de la evaluación clínica inicial se aplicará la escala Y-BOCS, ya que esta permite valorar la severidad de la sintomatología del TOC, así como la respuesta a tratamiento. Dicha escala ha sido validada en su versión en español reportándose con un coeficiente de "alfa de Cronbach" de 0.85 y una correlación interevaluador mayor a 0.85, por lo que se ha considerado como un instrumento útil y homogéneo para evaluar la severidad de los síntomas del TOC. ⁽⁴⁶⁾ En el caso de que los pacientes comórbidamente cuenten con un episodio depresivo mayor (*EDM*) se aplicará durante su evaluación clínica la escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (*HDRS, Hamilton depresión rating scale, por sus siglas en inglés*) la cual por más de 40 años ha sido considerada el estándar de oro

para la evaluación de síntomas depresivos ya cuenta con una confiabilidad interna (alfa de Cronbach: ≥ 0.70), validez convergente (r de Pearson: 0.50) y validez predictiva ($p < 0.05$) adecuadas. ⁽⁴⁹⁾ También se aplicará el inventario de Beck para depresión (*BDI, Beck depresión inventory, por sus siglas en inglés*) que evalúa la severidad de los síntomas depresivos y de la cual se cuenta una versión mexicana que cuenta con los requisitos psicométricos mínimos necesarios para ser utilizada como instrumento de evaluación de la depresión, ya que cuenta con una homogeneidad (coeficiente de alfa de Cronbach: 0.78), consistencia interna (alfa de 0.87) y validez concurrente (análisis de correlación de Pearson, $r: 0.65$, nivel de significancia $p < .000$) adecuadas. ⁽⁴⁸⁾ Y por último, la escala Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión (*MADRS, Montgomery-Asberg depresión rating scale, por sus siglas en inglés*); escala que se cuenta con una versión en español homologada y que además de que ha demostrado tener una adecuada validez (sensibilidad de 94%, especificidad de 75%, r de Pearson de 0.74) , estar dotada de una mayor fiabilidad interevaluador (coeficientes Kappa y Kappa ponderado de Cohen de 0.41/0.36) y mejor sensibilidad al cambio de los síntomas depresivos (coeficiente de 0.70) que otras escalas consideradas de referencia como la HDRS (coeficiente de 0.59). ⁽⁴⁷⁾

A todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para el presente estudio se les realizará, dentro de la primera semana posterior a la consulta inicial y antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento farmacológico, un estudio electroencefalográfico de banda ancha el cual no tendrá costo para el paciente. Este estudio se realizará en el laboratorio de psicofisiología del departamento de psicología del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". Dicho laboratorio cuenta con el material y personal adecuado para la realización de este tipo de estudios, los cuales además es uno de los estudios básicos en el protocolo de estudio y tratamiento convencional para pacientes con algún trastorno del espectro del TOC. Solo después de realizado dicho estudio se iniciará el tratamiento farmacológico, el cual tendrá que ser adquirido por el paciente, y la respuesta clínica de este se evaluará 12 semanas después; así mismo, en ese momento se realizará el 2º estudio electroencefalográfico de banda ancha, también este será realizado sin costo para el paciente. Además de las valoraciones clínicas ya mencionadas, se realizarán otras a las 4a y 8a semanas de iniciado el tratamiento. Las valoraciones clínicas realizadas en todos los pacientes también serán libres de costo alguno.

TRATAMIENTO:

En todos los pacientes se iniciará el tratamiento farmacológico a base de un ISRS (fluvoxamina) a dosis adecuadas para TOC. Dado que la fluvoxamina se ha reportado como uno de los medicamentos de primera línea en el tratamiento del TOC ^(50, 51, 52). El motivo de seleccionar dicho medicamento es por su efectividad, y la seguridad en cuanto a la calidad del mismo en las marcas disponibles en nuestro país, descartando así la posibilidad de pobre respuesta ante la presencia de varias marcas disponibles con otros ISRS con dudoso control de calidad. Además, se cuenta con evidencia de una respuesta similar en comparación con clomipramina en proporción de respondedores al tratamiento, pero con menores efectos secundarios anticolinérgicos y de disfunción sexual con fluvoxamina ⁽⁵⁰⁾. Además, tanto fluvoxamina como clomipramina se han considerado como alternativas de tratamiento ante historia de no respuesta a otros ISRS. ⁽⁵¹⁾

En el caso de que un paciente necesitara para su tratamiento del uso de una benzodiacepina o de un antipsicótico será excluido del estudio. En caso de no ser tolerado el tratamiento a base de fluvoxamina se realizará un cambio por algún otro ISRS que sea mejor tolerado sin necesidad de excluirse del estudio, pero cumpliendo el periodo de 12 semanas con el nuevo medicamento para ser incluido.

ADQUISICION DEL ELECTROENCEFALOGRAMA:

Se obtendrá el primer estudio electroencefalográfico de banda ancha en la línea de base del estudio, antes de iniciar el tratamiento farmacológico; y el segundo se realizará tras seguimiento a 12 semanas. Ambos estudios no serán cobrados a los pacientes. Los EEG se obtendrán de pacientes despiertos y con los ojos cerrados, recostados y en un cuarto con luz atenuada. Todos los participantes usarán una gorra de poliéster con los 19 electrodos de superficie acordes al Sistema Internacional 10-20 (Fp1, Fp2, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz) y utilizando el lóbulo auricular como referencia. El electrooculograma (EOG) se registrará de un electrodo supraorbitario y de un electrodo sobre el extremo del canto del ojo izquierdo. Los niveles de impedancia serán a ≤ 50 k Ω . La amplitud del ancho de banda se establecerá entre 0.5 y 30 Hz y el muestreo del EEG se realizará cada 5 milisegundos (*ms*). La señal se digitalizará mediante el sistema Trackwalker v 2.0 en un equipo Medicid IV de Neuronic™. El tiempo total de grabación será de 20 a 30 minutos.

ANÁLISIS DEL REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO:

Un electroencefalografista experto seleccionará un promedio 24 segmentos de 2.56 segundos, independientes y libres de artefactos a través una cuidadosa inspección visual. El análisis de Medidas Espectrales de Banda Ancha se obtendrá mediante el cálculo del área bajo la curva producto del espectro de potencia obtenido mediante la trasformada rápida de Fourier.

Las matrices espectrales cruzadas se calcularán cada 0.39 Hz, desde 0.39 hasta 19.11 Hz, y se obtendrán Parámetros Espectrales de Banda Ancha para las bandas: delta (1.5-3.5 Hz), theta (3.5-7.5 Hz), alfa (7.5-12.5 Hz) y beta (12.5-19.0 Hz).

ANALISIS DE DATOS:

Los resultados clinimétricos serán analizados mediante el paquete estadístico para ciencias sociales SPSS (por sus siglas en inglés: Statistical Package For Social Sciencies) en su versión 10.

Los valores Z obtenidos al comparar las distintas medidas espectrales de banda ancha con los datos normativos, se analizaran mediante una prueba no paramétrico de permutaciones (Galan et col., 1997), a través del programa EP Workstation v 1.3 (Neuronic S.A).

VARIABLES Y ESCALAS A UTILIZAR:

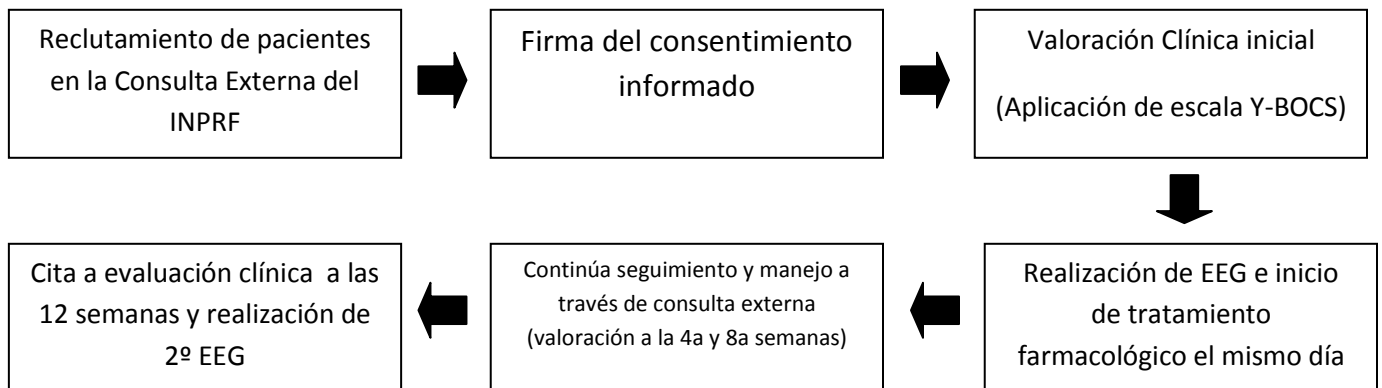
VARIABLE	MEDICION	TIPO
Sexo	Mujer/Hombre	Dicotómica
Edad durante estudio	Años	Continua
Edad de inicio	Años	Continua
Y-BOCS (severidad)	Escala	Ordinal
Y-BOCS (subtipo lavador)	Sí/No	Dicotómico
Y-BOCS (subtipo revisador)	Sí/No	Dicotómico
Respuesta a tratamiento	Sí/No	Dicotómico

CONSIDERACIONES ETICAS

A cada uno de los pacientes se ofreció participar voluntariamente con una previa explicación verbal de los procedimientos, objetivos, duración y las posibles ventajas del estudio. Obteniendo posteriormente el consentimiento informado por escrito de cada uno. La descripción del estudio incluyó la información sobre la confidencialidad del mismo, la posibilidad de abandonarlo en cualquier momento si así se deseaba y, el hecho de que la atención médica no cambiaría de aceptar o no participar en la investigación.

Este es un estudio con riesgo mínimo en el que se incluyeron además de la evaluación médica periódica, la realización de 2 estudios paraclínicos no invasivos (electroencefalogramas). Por lo anterior, se considera que el hecho de participar en dicho estudio no representa perjuicio alguno para el paciente, y que por el contrario los resultados de dichos estudios complementarán la evaluación clínica del paciente, lo que ayudará en el tratamiento de cada uno de ellos.

FLUJOGRAMA



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- 1. Reclutamiento de pacientes, valoración clínica inicial y realización de EEG de base:** posterior a la aprobación del proyecto de tesis por el comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” y hasta el agosto de 2012.
- 2. Seguimiento y manejo del tratamiento de los pacientes reclutados a través de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, así como realización del 2º EEG(posterior a 12 semanas de tratamiento):** de septiembre de 2012 hasta 31 de diciembre de 2012.
- 3. Análisis de datos obtenidos:** Enero y febrero de 2013.
- 4. Exposición de resultados:** Marzo de 2013.

VII. RESULTADOS

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Debido a la limitación de tiempo con el cual se contó para la recolección de la muestra, solo fue posible reclutar una muestra de 12 (n=12) sujetos de un total de 16 sujetos evaluados. De los que cumplieron criterios de inclusión y se reportan en este estudio, 6 fueron mujeres y 6 hombres; todos con el diagnóstico de TOC de acuerdo al DSM-IV TR⁽⁴⁾ como diagnóstico principal. La media de la edad en el momento de la evaluación en esta institución de 3er nivel fue de 32 años, con un rango de 23 a 49 años. La edad promedio para hombres fue de 36.66 con un rango de 26 a 49 años de edad, y en mujeres la edad promedio fue de 29 años con rango de 20 a 42 años de edad. En la tabla 1 se resume la información.

Tabla 1. *Características sociodemográficas de los pacientes que iniciaron el estudio*

Variable	Cantidad
Género	
Hombres	6
Mujeres	6
Edad	
Estudio	32±17
<hr/> Total pacientes	
	12

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (VALORACIÓN INICIAL)

La media de edad de inicio de los síntomas obsesivo-compulsivos fue de 17.8±9.8 años.

Se observó en hombres un promedio de 18.1 años, con un rango entre 8 y 20 años; en el caso de las mujeres se observó un promedio de 15.5 años con un rango entre 9 y 24 años.

En la valoración inicial se aplicó la escala de Yale-Brown para síntomas obsesivo compulsivos con la sub-escala de verificación de síntomas; así, se identificaron los síntomas obsesivo compulsivos presentes, de los cuales por malestar, frecuencia e interferencia se establecieron síntomas principales o blanco, que a su vez constituyeron los subtipos clínicos de este estudio.

De esta manera se clasificaron e incluyeron 5 sujetos del subtipo revisador del TOC y 7 del subtipo lavador. Dentro de las compulsiones no predominantes en los pacientes, la que con más frecuencia se observó fue la compulsión de orden (en 6 sujetos) y en menor frecuencia la de conteo (2 sujetos). Otras compulsiones identificadas fueron las de repetición (n=5), guardar/coleccionar (n=3), y las denominadas misceláneas (N=3) que incluyen rituales mentales, necesidad de hacer listas, necesidad de decir, preguntar o confesar, tocar, mirar fijamente o parpadear.

Como grupo, en los pacientes del subtipo lavador (n=7) se observaron diversas compulsiones agregadas a las principales, observándose incluso en un mismo sujeto varios tipos de compulsiones; así, en el 71.4% (n=5) se observaron compulsiones de revisión, en el 57.14% (n=4) compulsiones de orden, en el 28.57% (n=2) compulsiones de repetición, y de guardar/coleccionar; y en 14.28% (n=1) compulsiones de conteo y misceláneas. En la tabla 2 se resumen los datos.

En el caso del grupo de pacientes del subtipo revisador (n=5), se observó en el 60% (n=3) de ellos compulsiones de repetición agregadas, en 40% (n=2) compulsiones de orden y compulsiones misceláneas; y en 20% compulsiones de conteo y guardar/coleccionar. En la tabla 3 se resumen estos datos.

Tabla 2. Grupo de pacientes con subtipo lavador del TOC y compulsiones agregadas.

Paciente	Revisión	Repetición	Contar	Ordenar	Guardar/ Coleccionar	Misceláneas
1				✓	✓	
2	✓			✓		
3	✓	✓		✓		✓
4	✓	✓	✓			
5	✓					
6	✓				✓	
7				✓		
Total	7					

Tabla 3. Grupo de pacientes con subtipo revisadores del TOC y compulsiones agregadas.

Paciente	Lavado/ Limpieza	Repetición	Contar	Ordenar	Guardar/ Coleccionar	Misceláneas
3		✓	✓	✓	✓	
5						✓
6						
10	✓	✓				✓
12		✓		✓		
Total	5					

Posteriormente, se valoró la severidad de los síntomas en general, observándose así que 3 (25%) sujetos tuvieron síntomas obsesivo-compulsivos de una gravedad leve (16 a 24 puntos) de acuerdo a la escala Y-BOCS; 7 (58.33%) de ellos presentaron gravedad moderada; y el resto, es decir, solo 2 (16.66%) sujetos presentaron síntomas con una intensidad severa (≥ 31 puntos) de acuerdo a esta misma escala, antes de recibir algún tipo de tratamiento farmacológico. En el 66% (n=8) de los sujetos se observó comorbilidad con trastorno depresivo mayor, y en el 16.6% (n=2) con trastorno distímico; de esta manera, se observó la coexistencia de síntomas depresivos en un 83.3% (n=10) de la muestra. Seis de los pacientes presentaron síntomas depresivos con una intensidad leve

de acuerdo a las 3 escalas aplicadas: HDRS, BDI y MADRS, 4 de ellos se observaron con sintomatología moderada, y solo 2 pacientes no presentaron síntomas depresivos al inicio del estudio. Los datos se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. *Características clínica de los pacientes que iniciaron el estudio*

Variable	Cantidad
Y-BOCS (verificación)	
Lavadores	7
Revisadores	5
Y-BOCS (severidad)	
Leve	3 (25%)
Moderada	7 (58.33%)
Severo	2 (16.66%)
Obsesiones	13.41±3.59
Compulsiones	13.25±3.75
Síntomas depresivos	
	10 (83.3%)
HDRS	11.8±8.2
BDI	19.5±9.5
MADRS	19.1±7.9
Total pacientes	12

Tomando en cuenta los 2 subtipos principales de la muestra, se observó en los pacientes del subtipo lavador, un predominio de hombres (n=4) en comparación de mujeres (n=3); se observó edad media de 34.28 años y una media de edad de inicio del TOC de 16.14 años de edad. En cuanto a severidad de síntomas obsesivo-compulsivos se observó un paciente con gravedad leve, 4 con severidad moderada y 2 severa; con un promedio de puntaje de obsesiones de 13.8 y de compulsiones de 17.4. Además, en 6 pacientes se presentó sintomatología depresiva, 3 con una intensidad leve y 3 moderada. En la tabla 5 se resumen los datos de los pacientes lavadores.

Por otro lado, los pacientes revisadores (n=5), se conformaron por 2 hombres y 3 mujeres, se presentaron a una edad media de 30.8 años y se observó una edad de inicio de los síntomas obsesivo-compulsivos de 17.8 años. En cuanto a la severidad de los síntomas obsesivo-compulsivos, 2 presentaron una severidad leve y 3 de ellos una moderada; con un promedio de obsesiones de 12.8 y de compulsiones de 11.6. Además de que 4 de ellos presentaron síntomas depresivos, 3 con una intensidad leve y 1 moderada. En la tabla 6 se resumen los datos de los pacientes con subtipo revisador del TOC.

Tabla 5. Datos sociodemográficos y clínicos de pacientes subtipo lavador

Variable	Cantidad
Género	
Hombres	4
Mujeres	3
Edad	
Estudio	34.28±14.72
Inicio	16.14±7.86
Y-BOCS (severidad)	
Leve	1
Moderada	4
Severo	2
Obsesiones (media)	13.8
Compulsiones (media)	17.4
Síntomas depresivos	
HDRS	9.85±10.14
BDI	17.14±11.85
MADRS	20.28±10.71
Total pacientes	7

Tabla 6. Datos sociodemográficos y clínicos de pacientes subtipo revisador

Variable	Cantidad
Género	
Hombres	2
Mujeres	3
Edad	
Estudio	30.8±11.2
Inicio	17.8±6.2
Y-BOCS (severidad)	
Leve	2
Moderada	3
Severo	0
Obsesiones (media)	12.8
Compulsiones (media)	11.6
Síntomas depresivos	
HDRS	12.25±3.75
BDI	18.75±8.25
MADRS	17.25±2.75
Total pacientes	5

EEG CUANTITATIVO INICIAL (PRE-TRATAMIENTO)

A todos los pacientes (n=12) se les realizó un EEG cuantitativo de banda ancha; sin embargo, solo 8 registros pudieron ser analizados ya que el resto (4) presentaron una gran cantidad de artefactos; impidiendo así, un adecuado análisis. De los 8 registros

electroencefalográficos iniciales, 6 fueron de pacientes con TOC subtipo lavador y solo 2 del subtipo revisador.

Bandas δ

En PA se observó que 3 sujetos; 2 lavadores y un revisador, presentaron exceso de actividad δ , sobretodo en electrodos frontales, centrales y temporales bilaterales. En PR, solo un sujeto, del subtipo revisador, se presentó un exceso en actividad δ en un electrodo temporal izquierdo.

Bandas Θ

En PA, 2 sujetos; uno del subtipo lavador y otro revisador, presentaron exceso en actividad Θ sobretodo en regiones frontales y temporales izquierdas. En PR, un sujeto (subtipo lavador) presentó disminución en actividad de bandas Θ en electrodos frontales izquierdos y centrales.

Bandas β

En PA, 2 sujetos; uno del subtipo lavador y otro revisador, presentaron exceso en actividad β sobretodo en regiones frontales y temporales izquierdas. En PR, 2 sujetos (uno lavador y un revisador) presentaron un exceso en bandas β en regiones frontal izquierda y temporal derecha. Tabla 7 muestra un resumen de todos los datos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La mayoría de los pacientes (n=9) recibieron tratamiento a base de fluvoxamina, y solo 3 recibieron tratamiento a base de fluoxetina, esto debido a la falta de recursos económicos para adquirir la fluvoxamina en 2 de los casos, y en el otro por la presencia de somnolencia excesiva relacionada a la toma de fluvoxamina. Tanto la fluvoxamina como la fluoxetina fueron iniciadas y tituladas gradualmente hasta alcanzar las dosis recomendadas de acuerdo a estándares para manejo de TOC; es decir, a una dosis inicial de 1500 mg al día con en primero caso, y de 40 mg por día en el segundo.

Tabla 7. EEG cuantitativos iniciales por paciente

Subtipo	Potencia Absoluta	Potencia Relativa
Lavador	No alterado	No alterado
Lavador	No alterado	↓ Θ FP1, F3, C3, FZ, CZ
Lavador	↑ δ FP1, F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6 ↑ Θ FP1, F3, F7, T3, T4, T5 ↑ β FP1, FP2, F7, F8, T3, T4	No alterado
Revisor	No alterado	↑ β FP1
Lavador	No alterado	↑ β T4
Lavador	No alterado	No alterado
Revisor	↑ δ F3, F8, T3	↑ δ T3
Lavador	↑ δ F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6 ↑ Θ F3, F7, F8, T3, T4 ↑ β FP1, F3, F7, F8	No alterado
Total pacientes	8	

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (SEGUIMIENTO A 12 SEMANAS)

Durante las 12 semanas de seguimiento (3 citas separadas: 4ª, 8ª y 12ª semanas) 5 pacientes se retiraron del estudio. Uno de ellos, del subtipo lavador, suspendió su participación en el estudio y tratamiento después de un mes de apego regular, esto debido a dificultades económicas para adquirir el medicamento; cabe mencionar que al inicio del estudio el paciente presentaba sintomatología obsesiva compulsiva de intensidad moderada y no presentaba sintomatología depresiva comórbida.

Los pacientes que suspendieron su participación en el estudio, 3 del subtipo lavador y uno del revisador, solo se presentaron a la valoración inicial, toma de estudio EEG cuantitativo inicial e inicio de tratamiento (estos pacientes fueron contactados telefónicamente sin embargo, dejaron de acudir sin especificar motivo). Tres de ellos presentaban síntomas obsesivo compulsivos con una intensidad moderada (2 del subtipo lavador y uno verificador) y uno severo (subtipo lavador); así mismo, 3 de ellos presentaban síntomas depresivos de intensidad leve (2 del subtipo lavador y uno verificador) y el otro presentaba intensidad moderada (subtipo lavador) al momento de su salida del estudio.

Solo 7 sujetos (58.33%) mantuvieron el seguimiento durante las 12 semanas del estudio, de ellos, uno de género masculino y el resto (6) femenino. Se observó una media de edad de 28.5 años y una media de edad de inicio de síntomas de 16.71 años. Cuatro eran del subtipo revisador, y 3 del lavador. Dos de los sujetos presentaban severidad leve, 4 moderada y 1 severa en Y-BOCS; con un puntaje promedio de obsesiones de 13, y un promedio de puntaje de compulsiones de 13.28. Así mismo, 6 de ellos presentaban sintomatología depresiva: 3 con intensidad leve y 3 con moderada. Los resultados se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Datos sociodemográficos y clínicos de pacientes que mantuvieron seguimiento de 12 semanas

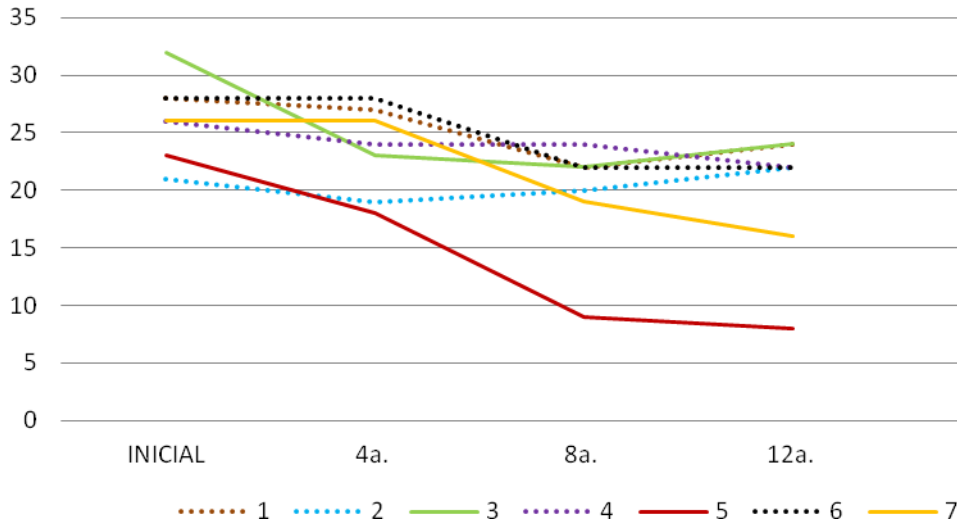
Variable	Cantidad
Género	
Hombres	1
Mujeres	6
Edad	
Estudio	28.5±13.42
Inicio	16.71±7.71
Y-BOCS (subtipo)	
Lavadores	3
Revisadores	4
Y-BOCS (severidad)	
Leve	2
Moderada	4
Severo	1
Obsesiones	13
Compulsiones	13.28
Síntomas depresivos	
HDRS	6
BDI	13.5±8.5
MADRS	20.5±8.5
Total pacientes	7

Todos los pacientes presentaron reducción de los síntomas obsesivo compulsivos, a excepción de uno solo (subtipo revisor) que se mantuvo sin cambios. A pesar de ello, solo en 3 sujetos, 2 del subtipo revisador y uno del lavador, se observó respuesta a tratamiento, considerado en base a una disminución del 30% en la gravedad de los síntomas de la evaluación inicial. De ellos, 2 recibieron tratamiento a base de fluoxetina a una dosis de 40 mg por día y solo uno de ellos con fluvoxamina a una dosis de 200 mg al día.

De los 4 pacientes sin respuesta a tratamiento (2 revisadores y 2 lavadores), uno de ellos mantuvo tratamiento a base de fluoxetina 40 mg/día y el resto se mantuvo con fluvoxamina a dosis de entre 200 y 250 mg por día. En la gráfica 1 se resume el

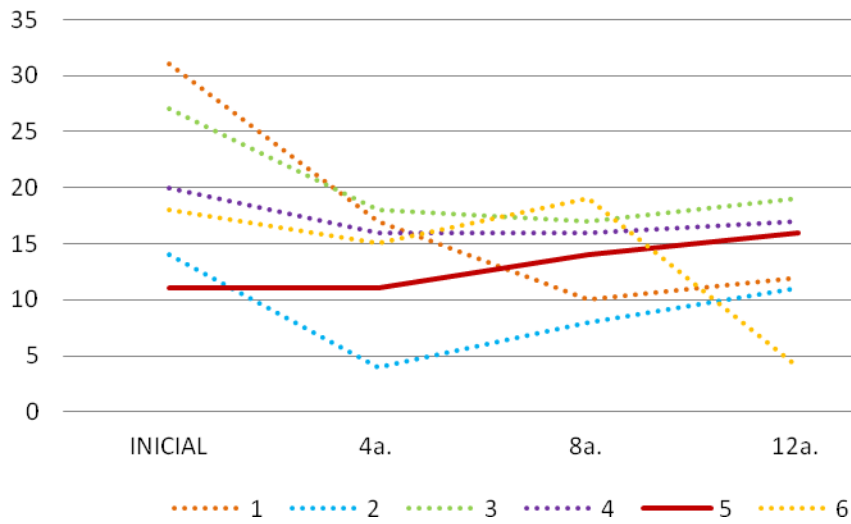
seguimiento de la intensidad de síntomas obsesivo compulsivos de los pacientes que se apegaron a tratamiento.

Gráfica 1. Seguimiento Y-BOCS. En líneas continuas se indican aquellos con respuesta a tratamiento.

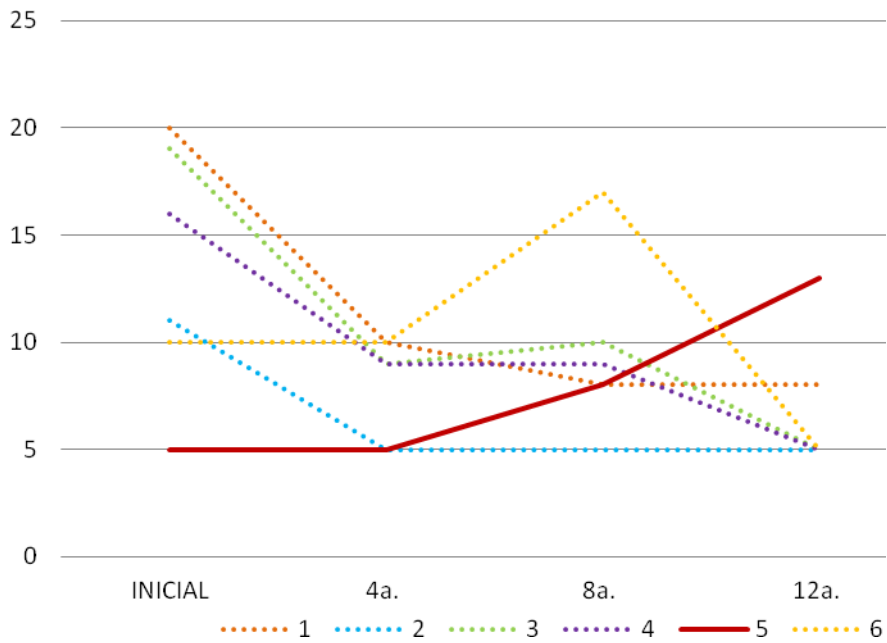


Así mismo, solo en 4 de los 6 sujetos que presentaban sintomatología depresiva, se presentó mejoría de los síntomas (diminución de al menos 50% de la severidad de los síntomas); y en 2 de ellos no se apreció mejoría de tales síntomas. Solo en uno de ellos se observó aumento en la severidad de la sintomatología depresiva; cabe mencionar que este último tampoco presentó mejoría de los síntomas obsesivo compulsivos. En las gráficas 2, 3 y 4 se resume la evolución de síntomas depresivos a través de las 3 escalas aplicadas.

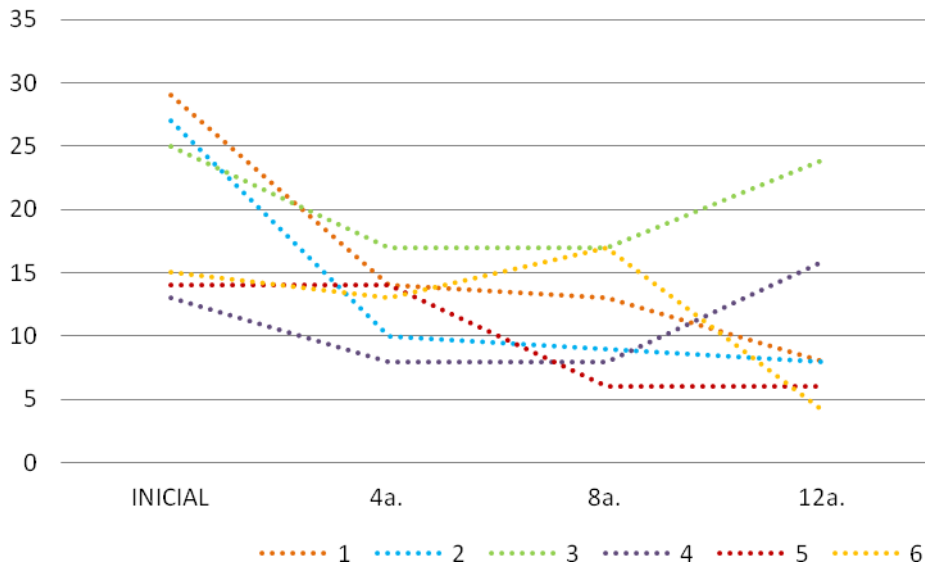
Gráfico 2. Evolución de síntomas depresivos por la escala HDRS



Gráfica 3. Evolución de síntomas depresivos por la escala MADRS



Gráfica 4. Evolución de síntomas depresivos por la escala BDI



EEG CUANTITATIVO FINAL (POST- TRATAMIENTO)

Solo en 5 de los 7 sujetos que terminaron toda la valoración clínica se presentaron para la realización del EEG cuantitativo final. De ellos 4 eran del sexo femenino y solo 1 del masculino, se presentaron con un edad media de 27 años, con un rango entre 26 y 20 años; y con una edad media de inicio de los síntomas de 16.2 años, con un rango entre 9 y 24 años. Tres de los pacientes eran del subtipo lavador y 2 del subtipo revisador. De acuerdo a escala de severidad de Yale- Brown 4 de los pacientes presentaron en un inicio una gravedad moderada de los síntomas, y solo uno de ellos una severa. 3 de los pacientes eran del subtipo lavador del TOC y de ellos, solo uno mostró respuesta a tratamiento; 2 fueron del subtipo revisador, presentando ambos respuesta a tratamiento. Se observaron las siguientes alteraciones en los EEG cuantitativos finales (después de 12 semanas de tratamiento) en estos sujetos:

Banda δ

En PA se observó en 3 pacientes cambios en bandas δ , en 2 de ellos se observaron excesos en regiones centrales y frontales; y en el otro una disminución en región occipital izquierda. En PR se observó en 3 sujetos exceso de δ en regiones frontales, temporales, parietales y occipitales bilaterales.

Banda α

En PA observaron disminuciones en actividad α en 2 de los sujetos en regiones centrales, frontales, parietales, occipitales y temporales bilaterales; y en otro sujeto se observó incremento de α en regiones frontales izquierdas. En PR 2 sujetos presentaron disminución de actividad α en electrodos frontales, centrales, parietales y temporales bilaterales.

Banda β

En PA, 2 sujetos mostraron disminución en actividad β en regiones parietales, occipitales, temporales, frontales bilaterales y centrales. En PR, uno de los pacientes presentó exceso de β en región frontal izquierda. En la tabla 9 se resume la información.

Tabla 9. EEG cuantitativos finales por paciente y respuesta a tratamiento

Subtipo	Potencia Absoluta	Potencia Relativa
Lavador	$\uparrow \delta$ F7, F8 $\uparrow \beta$ F7	$\uparrow \alpha$ FP1, F3
Lavador	$\uparrow \delta$ C4	No alterado
Revisor	$\downarrow \alpha$ C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T5, T6, FZ, CZ, PZ $\downarrow \beta$ P3, P4, O1, O2, T5, CZ, PZ	$\uparrow \delta$ C3, P4, O2, T3, T4, T5, PZ $\downarrow \alpha$ C3, P3, O1, O2, T3, T5, T6, PZ
Lavador	$\downarrow \delta$ O1 $\downarrow \theta$ P3, P4, O1, O2, T3, T5, PZ $\downarrow \alpha$ F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, T3, T5, T6, FZ, CZ, PZ $\downarrow \beta$ F3, F4, C4, P3, P4, O1, O2, T5, T6, CZ, PZ	$\uparrow \delta$ F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FZ, CZ, PZ $\downarrow \alpha$ FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, FZ; CZ, PZ
Revisor	No alterado	$\uparrow \beta$ FP1
Total pacientes	5	

VIII. DISCUSIÓN

Aunque la muestra obtenida en este estudio es pequeña, los resultados demográficos observados; es decir, la no predominancia de un sexo y la edad de inicio de los síntomas (media= 17.8 años) se asemejan a los datos existente en la literatura internacional en donde en general, se reporta un inicio de la sintomatología al final de la adolescencia o inicio de la adultez ^(3,11). Así mismo, es similar a los datos obtenidos por estudios epidemiológicos realizados en nuestro país, en donde se habla de una media de 22.2 años de edad para el inicio del trastorno ⁽⁶⁾.

Aunque la intención en la muestra del presente, era estudiar los subtipos clínicos lavadores y revisadores, descritos en la literatura como los subtipos predominantes en la presentación del TOC ⁽⁵²⁾; fue posible observar, al igual que en otras investigaciones reportadas, que los pacientes con un subtipo clínico predominante presentan una variedad de obsesiones/compulsiones agregadas a las predominantes, hasta en un 58% de los casos⁽⁵²⁾; en el caso del presente estudio solo un paciente, del subtipo lavador, presentó solo un tipo de compulsión, y el resto de ellos (n=11) presentaron además del subtipo predominante, entre 2 y 5 tipos diferentes de síntomas.

El hecho de que la muestra presentara un alto porcentaje de comorbilidad con algún trastorno del ánimo (83.3%); y sobretodo, con el trastorno depresivo mayor (66.6%); es de importancia, ya que si bien los reportes en la literatura hablan de una comorbilidad con el primero menor del 27.1%; el trastorno depresivo mayor se ha visto asociado en rangos que van del 20.7% hasta el 67%, muy similar a lo observado en este estudio. Además, los estudios en población mexicana han indicado que hasta en un 71% de los pacientes se presenta un trastorno comórbido, siendo el trastorno depresivo mayor el más común. ^(10, 6, 53).

Aunque *Steketee y cols.* en 1985 ⁽⁵⁴⁾ describieron que los subtipos lavadores y revisadores compartían características muy similares como la edad de inicio de los síntomas, el género y la duración de los síntomas; *Khanna y cols.* en 1992 describieron que los revisadores eran más jóvenes que los lavadores ⁽⁵⁵⁾; información similar a la observada en este estudio en donde se observó una edad promedio menor en aquellos con subtipo lavador comparado con el subtipo revisador (30.18 vs 34.28 años respectivamente); no

se presentaron diferencias en relación a la edad de inicio de los síntomas obsesivo-compulsivos como ha sido reportado por diferentes autores. ⁽⁵⁸⁾

Los pacientes del subtipo lavador comparado con los revisadores se presentaron con una mayor severidad de síntomas obsesivo-compulsivos la cual no fue significativa con X^2 (9.94, gl 7, $p= .192$). La mayor parte de ellos presentaron una gravedad moderada a severa (4 y 2 sujetos respectivamente), y solo uno de ellos leve; en comparación con los revisadores en quienes se observó gravedad de leve a moderada (2 y 3 sujetos respectivamente). Resulta interesante que en estos pacientes lavadores, se presentó también una mayor gravedad de la sintomatología depresiva (50 % con intensidad moderada vs 25% de los revisadores) lo cual se ha descrito en asociación con una mayor severidad de los síntomas obsesivo compulsivos ⁽⁵⁷⁾.

Visto como un solo grupo de sujetos con trastorno obsesivo compulsivo, la mayoría de las alteraciones electroencefalográficas previas al tratamiento farmacológico fueron en ondas lentas lo cual va en concordancia a reportes anteriores realizados por *Pacella y cols. (1944)*; *Rockwell y cols. (1947)*; *Simons y cols. (1947)*; *Insel y cols. (1983)*; aunque también se observaron algunas alteraciones en ondas rápidas.

En 2006 *Pogarell y cols.* describieron en pacientes con TOC no medicados, la presencia de exceso de actividad en PA de bandas δ , alteración que fue vista en 3 de nuestros sujetos. Por otro lado, en 2003, *Karadag y cols.*, reportaron la presencia de un aumento en PA de bandas Θ , hallazgo que se presentó en 2 de los pacientes de la muestra; sin embargo, y contrario a lo visto por *Karadag y cols.* quienes reportaron incremento en PA de bandas β , en nuestro estudio se presentaron disminuciones de estas ondas.

Es interesante e importante hacer notar el hecho de que en los registros obtenidos de 2 sujetos del subtipo lavador no medicados, presentaron una gran cantidad de anormalidades en PA en ondas δ , Θ y β , sin observarse anormalidades en PR, y en ambos casos la gravedad de los síntomas obsesivo compulsivos fue severa; de hecho, fueron los únicos pacientes con Y-BOCS de gravedad severa de toda la muestra. Ellos mismos, mostraron los puntajes más altos de la sub-escala de obsesiones, lo cual es también importante de mencionar ya que *Pogarell y cols.* en 2006, reportaron que los valores más altos en las sub-escalas de obsesiones de Y-BOCS se correlacionaban con mayores mediciones de PA en frecuencias lentas (α y β). De hecho, en esos mismos

pacientes también se presentaron los niveles más altos de las sub-escalas de compulsiones, esperando así, menores mediciones de PA en frecuencias lentas (δ y Θ) como lo descrito anteriormente por el citado autor, sin embargo, se observó lo contrario en estos sujetos; es decir, mayores excesos en PA de ondas lentas. ⁽²⁰⁾

Las únicas alteraciones observadas en pacientes revisadores fueron incrementos en PA de ondas δ , y en PR en ondas δ y β sin que ello pudiera ser respaldado por descripciones previas en la literatura.

Como ya se ha mencionado, de los 7 pacientes que mantuvieron apego a tratamiento y constancia en el estudio, solo 3 mostraron respuesta a tratamiento. Los sujetos que no mostraron respuesta a tratamiento, como grupo presentaban una menor edad media de inicio de síntomas, 14.33 vs 18.5 años, lo cual concuerda con otros estudios ⁽⁵⁸⁾. En ambos casos (respondedores y no respondedores) la severidad en Y-BOCS fue similar. Se observó en el 50% de los pacientes del subtipo de revisión y el 33.33% del grupo de lavado respuesta a tratamiento, lo cual no va en concordancia con datos existentes en la literatura en donde se habla en general de una respuesta escasa con el tratamiento a base de ISRS pero similar en ambos casos.

Descripciones anteriores realizadas por *Druder y cols. (2008)* y *Bolwing y cols. (2007)* reportaron la presencia de exceso de actividad α en pacientes con respuesta a ISRS (fluoxetina y paroxetina de manera respectiva en sus estudios); hallazgos que no fueron observados en los 2 pacientes, ambos revisadores, que tomaron fluoxetina en este estudio, y en los cuales se observó excesos en actividad δ , y disminución de α en ambas potencias, asociado a la respuesta a tratamiento. ^(22, 59) De igual manera, *Bolwing y cols (2007)* reportaron la presencia, en sujetos no respondedores al tratamiento con paroxetina, un aumento de frecuencias Θ ; contrario a lo observado en uno de los pacientes no respondedores, el cual mostró disminución en esta banda.

Llama la atención que dos pacientes del grupo que concluyó su participación en el estudio, y con respuesta a tratamiento, uno del subtipo lavador, y otro del subtipo revisador, presentaban excesos de actividad δ en PA y PR, lo cual, en el estudio post tratamiento cambió en los 2 casos, presentándose un disminución en este exceso en uno de ellos y una normalización en el otro caso. Dichos datos podrían ir en relación con una tendencia a la normalización en los pacientes con respuesta a tratamiento. Por otro lado,

los dos pacientes que no tuvieron respuesta a tratamiento presentaron un EEG cuantitativo inicial sin alteraciones y posterior a tratamiento presentaron diversas alteraciones tanto en PA y PR sobretodo en ondas δ ; lo cual podría ser más bien por efecto de ISRS, como se reporta ampliamente en la literatura. ⁽⁴⁵⁾

A pesar de la muestra tan pequeña, la deserción de varios de los pacientes del estudio, y de los estudios electroencefalográficos no valorables por la presencia de artefactos; se pudieron observar mediciones electroencefalográficas anteriormente asociadas con diversas características clínicas del TOC por diversos estudios y autores. Así mismo, se observaron otras alteraciones que si bien no tienen un impacto significativo dado el tamaño de la muestra, no existen reportadas, y además, que van de la mano de la antes mencionada “hiperfrontalidad” asociada al TOC. Además, algunas observaciones hechas fueron muy concretas para algún subtipo particular del TOC lo cual, y aunque no es suficiente para asociarlo contundentemente, si nos sugiere diferencias neurofisiológicas de los subgrupos clínicos del TOC.

El estudio presenta diversas limitaciones como fue en primer lugar el no contar con una muestra adecuada para la correlación de la información clínica y electroencefalográfica, así mismo, la salida de algunos de los participantes del estudio limitó aun más la capacidad de realizar mayores y mejores observaciones de los casos.

IX. Anexo

Carta de Consentimiento Informado

Título del Proyecto:

CAMBIOS EN LAS MEDIDAS ESPECTRALES DE BANDA ANCHA Y SU RELACION A RESPUESTA A TRATAMIENTO EN LOS SUBTIPOS CLÍNICOS DE PACIENTES CON TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO: REVISADORES Y LAVADORES.

1. **Objetivo:** Definir los patrones electroencefalográficos presentes en las personas con TOC subtipos clínicos predominantes: revisadores y lavadores y, los posibles cambios que se presentan en estos patrones posterior al tratamiento se realizarán estudios electrofisiológicos (electroencefalogramas) dentro de los primeros días después de realizarse la valoración clínica inicial y antes de recibir algún tipo de tratamiento. Posterior a la realización del primer estudio electroencefalográfico se iniciará el tratamiento, mismo que Ud. deberá adquirir por cuenta propia, y se valorará periódicamente por un psiquiatra de la clínica del TOC y trastornos del espectro la evolución de la sintomatología, posterior a 12 semanas de iniciado el tratamiento se valorará la respuesta al mismo y se realizará un segundo estudio electroencefalográfico.
2. **Tratamiento:** Usted recibirá la atención médica habitual a cargo de un médico tratante del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”. Su médico estará enterado de su participación y, en su caso, podremos contactarlo para cualquier consideración referente al estudio. Su médico tratante formara parte activa del proyecto.
3. **Beneficios derivados del estudio.** Los estudios electroencefalográficos que se le realicen serán completamente gratuitos y complementarán su evaluación clínica. Además tanto la evaluación inicial y las citas programadas a la 4a, 8a y 12a semanas posterior a que se haya iniciado el tratamiento farmacológico también serán gratuitas. Los resultados de relevancia clínica los conocerá usted y dicha información será anexada a su expediente.
4. **Incomodidades y riesgos derivados del estudio.** Se le solicitará que se presente a diferentes evaluaciones clínicas (antes de iniciarse el tratamiento y, a las 4,8 y 12 semanas de iniciado este), donde su médico le preguntará sobre su sintomatología. También se presentará a esta institución para la realización de dos estudios electrofisiológicos (2 electroencefalogramas) en los que un psicólogo o un psiquiatra registrara su actividad eléctrica cerebral. En cada caso un médico psiquiatra se encontrará presente para evaluar su condición durante el estudio.
5. **Posibles acontecimientos adversos.** En caso de que presentara síntomas de ansiedad o se encuentre incómodo, se le brindará una sesión de relajación y se le notificará a su médico tratante en caso de ser necesario.
6. **La participación en este estudio es totalmente voluntaria.** Es importante que haya comprendido la razón de cada uno de los estudios que se le realizarán. De no ser así, puede dirigirse a cualquiera de los investigadores responsables. Puede retirarse del estudio en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-paciente ni se produzca perjuicio en su tratamiento en este Instituto.

7. **Confidencialidad:** Todos los datos personales y clínicos que se obtengan serán mantenidos en total confidencialidad, estos serán codificados y sólo tendrán acceso a ellos los investigadores.
8. **Investigador responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, y modo de contactar con él en caso de urgencia.** Dr. Luis Alberto Vargas Álvarez al teléfono 41605261, Dr. Ernesto Reyes Zamorano, Dr. Andrés Rodríguez Delgado al teléfono 41605260.

Yo (Nombre y apellidos)

- **He leído la hoja de información que se me ha entregado.**
- **He podido hacer preguntas sobre el estudio.**
- **He recibido suficiente información sobre el estudio.**
- **He hablado con el Dr. Andrés Rodríguez Delgado.**
- **Comprendo que mi participación es voluntaria.**
- **Comprendo que puedo retirarme del estudio:**

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo

Fecha: _____

Firma del participante _____

Nombre y Firma del 1er testigo _____

Parentesco con el participante _____

Nombre y Firma del 2º testigo _____

Parentesco con el participante _____

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. McKay D., Abramowitz J., Calamari J. et al. *A critical evaluation of obsessive-compulsive disorder subtypes: symptoms versus mechanisms*. Clinical Psychology Review 2004; 24:283-313.
2. Mataix-Col D., Rauch S., Baer L., Eisen J., Shera D., Goodman W., Rasmussen S., Jenike M. *Symptoms stability in adults obsessive compulsive disorder: Data from a naturalistic two-years follow-up study*. American Journal of Psychiatry 2002; 159: 263-268.
3. Abramowitz J., Wheaton M., Storch A. *The status of hoarding as a symptom of obsessive compulsive disorder*. Behavior Research and Therapy 2008; 46:1026-1043.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edn. Washington, DC, 2000.
5. Taylor S., *Early versus late onset obsessive compulsive disorder: Evidence for distinct subtypes*. Clinical Psychology Review 2011; 31: 1083-1100.
6. Caraveo-Anduaga J., Colmenares-Bermúdez E., *The epidemiology of obsessive compulsive disorder in Mexico City*. Salud Mental 2004; 27: 1-6.
7. Eisen J., Pinto A., Mancebo M., Dyck I., Orlando M., Rasmussen S. *A 2 years prospective follow-up study of the course of compulsive obsessive disorder*. Journal of Clinic Psychiatry 2010; 71: 1033-1039.
8. Torres A., Prince M., Bebbington P., et al. *Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Comorbidity Survey of 2000*. American Journal of Psychiatry 2006; 163:1978-1985.
9. Fontanelle L., Hasler G. *The analytical epidemiology of obsessive compulsive disorder: Risk factor and correlates*. Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2007; 32: 1-15.
10. Denys D., Tenney N., van Megen H., de Geus F., Westenberg H. *Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder*. Journal of Affective Disorders 2004; 80: 155-162.
11. Nicolini H., Arnold P., Nestadt G., Lanzagorta N., Kennedy J. *Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Research 2009; 170:7-14.

12. Grootheest V., Cath D., Beekman A., Boomsma D. *Twin studies on obsessive compulsive disorder: a review*. Twin research Human Genetics 2005; 8: 450-458.
13. Sughart Y., Samuels J., Willour V., Grados M., Greenberg B., Knowles J., MaCracken J., Rauch S., Murphy D., Wang Y., Pinto A., Fyer A., Piacentini J., Pauls D., Cullen B., Page J., Rasmussen S., Bienvenu O., Hoehn-Saric R., Valle D., Liang K., Riddle M., Nestadt G. *Genomewide linkage scan for obsessive compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q and 6q*. Molecular Psychiatry 2006; 11: 763-770.
14. Hudziak J., Van Beijsterveldt C., Althoff R., Stanger C., Rettew D., Nelson E., Todd R., Bartels M., Boomsma D. *Genetic and environmental contributions to the Child Behavior Checklist Obsessive-Compulsive Scale: a cross-cultural twin study*. Archives of General Psychiatry 2004; 5: 608-616.
15. Da Rocha F., Correa H., Teixeira A. *Obsessive compulsive disorder and immunology: a review*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2008; 32: 1139-1146.
16. Abramowitz J., Taylor S., McKay D. *Obsessive compulsive disorder*. The Lancet 2009; 374: 491-499.
17. Stein D. *Neurobiology of the Obsessive-Compulsive Spectrum Disorder*. Society of Biology Psychiatry 2000; 47: 296-304.
18. Menzies L., Chamberlain S., Laird A., Thelen S., Sahakian B., Bullmore E. *Integrative evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2008; 32: 525-549.
19. Prichep L., Mas F., Hollander E., Liebowitz M., John E., Almas M., DeCaria C., Levine R. *Quantitative Electroencephalographic Subtyping of Obsessive-Compulsive Disorder*. Psychiatry Research: Neuroimaging 1993; 50: 25-32.
20. Pogarell O., Juckel Georg, Mavrogiorgou P., Mulert C., Folkerts M., Hauke W., Zaudig M., Mölller H., Hegerl U. *Symptom specific EEG power correlations in patients with obsessive compulsive disorder*. International Journal of Psychophysiology 2006; 62: 87-92.

21. Ricardo J., Rueda W. et al, *Electroencefalograma y potenciales relacionados con eventos en el trastorno obsesivo compulsivo*. Salud Mental 2009; 31: 173-181.
22. Bolwing T., Hansen E., Hansen A., Merkin H., Prichep L. *Toward a better understanding of the pathophysiology of OCD SSRI responders: QEEG source localization*. Acta Psychiatria Scandinavica 2007; 115: 237-242.
23. Pacella B., Polatin P., Nagler S. *Clinical and EEG studies in obsessive-compulsive states*. American Journal Psychiatry 1949; 100: 830-838.
24. Insel T., Donnelly E., Lalakea M., Alterman I., Murphy D. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry 1983; 18: 741-751.
25. Livanov M. Information processing in the nervous system. Trabajo presentado en el XXII Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas, Leiden. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1962: 899.
26. Ricardo-Garcell J. Aportes del electroencefalograma convencional y el análisis de frecuencias para el estudio del trastorno por déficit de atención. Primera parte. Salud Mental 2004; 27(1): 22-27.
27. Ricardo-Garcell J., Galindo y Villa G. El trastorno por déficit de atención: un enfoque multidisciplinario. Revista latina de pensamiento y lenguaje, número monográfico ("Electrofisiología y cognición") 2004; 6(2B): 247-270.
28. Karadag F., Oguzhanoglu N., Kurt T., Oguzhanoglu A., Atesci F. et al. Quantitative EEG analysis in obsessive compulsive disorder. International Journal Neuroci 2003; 113 (6): 833-847.
29. Bucci P., Mucci A., Volpe U., Merlotti E., Galderisi S. et al. Executive hypercontrol in obsessive compulsive disorder: electrophysiological and neuropsychological índices. Clinical neurophysiology 2004; 115 (6): 1340-1348.
30. Hansen E., Prichep L., Bolwing T., John E. Quantitative electroencephalography in OCD patients treated with paroxetina. Clinical electroencephalography 2003; 34(2):70-74.
31. Mataix D., Wooderson S., Lawrence N., Brammer M., Speckens A., Phillips M. Distinct neural correlates of washing, checking and hoarding symptom dimensions in OCD. Archieve General Psychiatry 2004; 61: 564-576.

32. Landeros-Weisenberger A., Bloch M., Kelmendi B., Wegner R., Nudel J., Dombrowski P., Pittenger C., Krystal J., Goodman W., Leckman J., Coric V. Dimensional predictors of response to SRI pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2010; 121: 175-179.
33. Vallejo-Ruibosa Julio, Leal-Cercós Carmen, *Tratado de Psiquiatría, Volumen 2*, 2005; 82: 1278-1309.
34. Busatto G., Zamignani D., Buchpignel C. y col. A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single emission computerized tomography. *Psychiatry Research* 2000; 10: 15-27.
35. Axel S., Kimura M. Wake and Sleep EEG provide biomarkers in depression. *The Journal of Psychiatry Research* 2010; (44): 242-252.
36. Atmaca M., Yildirim H., Ozdemir H., Tezcan E., Poyraz A. *Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder*. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007; (31): 46-52.
37. Kang D., Kim J., Choi J., Kim Y., Kim C., Youn T., Han H., Chang K., Kwon J., Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2004; (16): 342-349.
38. Gilbert A., Moore G., Keshavan M., Paulson L., Narula V., Master M., Stewart C., Rosenberg D. *Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine*. *Archives of General Psychiatry*, 2000 (57): 449-456.
39. Szesko P., MacMillan S., McMeniman M., Chen S., Baribault K., Lim K., Ivey J., Rose M., Banerjee S., Bhandari R. et al. Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*; 2004 (161): 1049-1056.
40. Rauch S., Jenike M., Alpert N., Baer L., Breiter H., Savage C., Fischman A. *Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and PET*. *Archives of General Psychiatry*; 1994 (51): 62-70.

41. McGuire P., Bench C., Frith C., Marks I., Frackowiak R., Dolan R. *Functional anatomy of obsessive compulsive phenomena*. British Journal of Psychiatry. 1994; (164): 459-468.
42. Viard A., Flament M., Artiges E., Dehaene S., Naccache L., Cohen D., Mazet P., Mouren M., Martinot J. *Cognitive control in childhood onset obsessive-compulsive disorder: a functional MRI study*. Psychological Medicine, 2005; (35): 1007-1017.
43. Ramijnse P., Nielen M., van Balkom A., Cath D., van Oppen P., Uylings H., Veltman D. *Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder*. Archive of General Psychiatry, 2006; (63): 1225-1236.
44. Phillips M., Marks I., Senior C., Lythgoe D., O'Dwyer A., Meehan O., Williams S., Brammer M., Bullmore E., McGuire P. *A differential neural response in obsessive compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust*. Psychological Medicine, 2000; (30): 1037-1050.
45. Schomer D., Lopes da Silva F. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. 6a. edición. 2011,(43): 1996-2053.
46. Nicolini H., Herrera K., Páez F., Sánchez de Carmona M., Orozco B., Lodeiro G., de la Fuente J. *Traducción al español y confiabilidad de la escala Yale-Brown para el trastorno obsesivo compulsivo*. Salud Mental, 1996, (19): 13-16.
47. Martínez-Gallardo R., Bourgeois M., Peyre F., Lobo A. *Validity study of the Montgomery and Asberg's depression scale*. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. 1991, (11):9-14.
48. Jurado S., Villegas ME. Méndez L., Rodríguez F., Loperena V., Varela R. *La estandarización de la escala de depresión de Beck para depresión en residentes de la ciudad de México*. Salud Mental, 1998 (3): 26-31.
49. Bagby M., Ryder A., Schuller D., Marshall M., *The Hamilton Depression Rating Scale: Has the gold standard become a lead weight?*. Am J. Psychiatry 2004 (161): 2163-2177.
50. Freeman CPL, Trimble MR, Deakin JFW et al. *Fluvoxamine versus Clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter,*

- randomized, double-blind, parallel group comparison.* Journal of Clinical Psychiatry 1994 (55):301-305.
51. Tortora-Pato M., Zohar J. *Current treatments of obsessive-compulsive disorder.* Segunda Edición. 2005 (3): 55-67.
 52. Starcevic V., Brakoulias V. et al. *Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder: are they relevant for treatment?* Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 2008 (48): 651 – 661
 53. Fontenelle L., Mauro V., Mendlowicz M., Versiani M. *Clinical subtypes of obsessive-compulsive disorder based on the presence of checking and washing compulsions.* Revista Brasileira de Psiquiatria. 2005;(3):201-207
 54. Steketee G., Grayson J., Foa E. *Obsessive-compulsive disorder: differences between washers and checkers.* Behavior Research of Therapy.1985 (2):197-201.
 55. Khanna S, Mukherjee D. *Checkers and washers: valid subtypes of obsessive compulsive disorder.* Psychopathology, 1992(5):283-8.
 56. Matsunaga H., Kiriike N., Matsui T., Iwasaki Y., Koshimune K. , Ohya K, Stein S. *A comparative study of clinical features between pure checkers and pure washers categorized using a lifetime symptom rating method.* Psychiatry Research 2001:(105):221-229.
 57. Perugi G, Akiskal H, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, et al. *The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder.* Journal of Affective Disorders.1997(1):15-23.
 58. Janardhanan C. Narayanaswamy, Biju Viswanath, Anish Veshnal Cherian, Suresh Bada Math, Thennarasu Kandavel, Y.C. Janardhan Reddy. *Impact of age of onset of illness on clinical phenotype in OCD,* Psychiatry Research, 2012 (200): 554–559
 59. Bruder E. et al. *Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post- treatment findings,* Biological psychiatry, 2008 (63): 1171-1177.