



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**

**ESTUDIO DEL ESPECTRO OBSESIVO-COMPULSIVO DESDE UNA PERSPECTIVA  
CLÍNICA Y GENÉTICA**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

GUADALUPE LIDIA MÁRQUEZ MÁRQUEZ

TUTORAS:

DRA. CRISTINA LÓYZAGA MENDOZA

DRA. BEATRIZ CAMARENA MEDELLIN

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ



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.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>Marco de referencia</b> .....	<b>1</b>
<b>Pregunta de investigación</b> .....	<b>23</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>23</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>24</b>
<b>Objetivo General</b> .....	<b>24</b>
<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>25</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>25</b>
<b>Material y métodos</b> .....	<b>26</b>
<b>Diseño de estudio</b> .....	<b>26</b>
<b>Población en estudio</b> .....	<b>26</b>
<b>Criterios de inclusión, exclusión y eliminación</b> .....	<b>27</b>
<b>Variables</b> .....	<b>28</b>
<b>Procedimiento</b> .....	<b>29</b>
<b>Evaluación clínica</b> . .....	<b>31</b>
<b>Análisis genético</b> .....	<b>36</b>
<b>Análisis de los resultados</b> .....	<b>37</b>
<b>Implicaciones éticas</b> .....	<b>38</b>
<b>Organización</b> .....	<b>39</b>
<b>Recursos humanos y materiales</b> .....	<b>39</b>
<b>Evaluación de costos</b> .....	<b>39</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>Características demográficas de la muestra</b> .....	<b>41</b>
<b>Características clínicas de la muestra</b> .....	<b>42</b>
<b>Análisis genético</b> .....	<b>44</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>55</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>59</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>61</b>

# PARTE I

## MARCO DE REFERENCIA

El Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) se caracteriza por la presencia de pensamientos, impulsos o imágenes intrusivos, repetitivos, egodistónicos y ansiogénicos (obsesiones), así como conductas o actos mentales repetitivos que el individuo realiza con el objetivo de prevenir o reducir el malestar que las obsesiones generan (compulsiones), pero resultan claramente excesivas o no están conectados de forma realista con aquello que pretenden neutralizar o prevenir.<sup>1</sup> Estos síntomas generan además malestar clínicamente significativo por la pérdida de tiempo que representan o interfieren marcadamente con las actividades del individuo.

Hasta el inicio de la década de los años 80, se consideraba al TOC como un padecimiento raro, mas este punto de vista cambió radicalmente a partir de reportes obtenidos a través de estudios epidemiológicos en los que se encontró una prevalencia del TOC a lo largo de la vida en un rango de 1.9% a 3.3% en Estados Unidos de América,<sup>2</sup> y de 0.7% a 2.5% en seis países más (Taiwan, Korea, Nueva Zelanda, Alemania, Canadá y Puerto Rico).<sup>3</sup> También se ha reportado comorbilidad con al menos una neurosis más de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión (CIE-10) en 62% de los casos, siendo la más prevalente con el episodio depresivo mayor.<sup>4</sup>

En cuanto al TOC en la población mexicana, el único estudio epidemiológico reportado hasta la fecha por Caraveo-Anduaga *et al*<sup>5</sup> presenta una prevalencia de

TOC de 1.4% a lo largo de la vida, siendo mayor para las mujeres (1.7%) que para los hombres (0.8%), con edad de inicio a los 22.2 ( $\pm 9.8$ ) años. La comorbilidad más frecuentemente identificada en este estudio, al igual que en otras poblaciones, fue con el Trastorno depresivo mayor (TDM).<sup>5</sup>

La causa del TOC sigue sin conocerse con certeza, las bases biológicas implicadas en la etiopatogenia del trastorno se han estudiado desde varias líneas de investigación a partir de que se observó que los pacientes respondían clínicamente a la administración de clomipramina, que es un antidepresivo inhibidor de la recaptura de la serotonina, y la identificación de disfunciones en las regiones cerebrales moduladas por neuronas serotoninérgicas, particularmente en la corteza cerebral.<sup>6</sup> Asimismo, se ha asociado a factores ambientales como trabajo de parto prolongado, edema durante el embarazo, exposición a infecciones estreptocócicas, abuso físico o sexual, eventos estresantes durante la vida, entre otros.<sup>7</sup>

A grandes rasgos, los modelos neurobiológicos y neuropsicológicos del TOC han ligado a los síntomas obsesivo-compulsivos (SOC) con un déficit de la respuesta de control de inhibición, de esta forma, los pacientes son incapaces de inhibir cogniciones intrusivas y ritualísticas;<sup>6</sup> las tendencias motoras han sido ligadas a un incremento de volumen y actividad excesiva de algunas regiones cerebrales, incluyendo la corteza frontal media (MFC), corteza frontoventral y núcleos de la base.<sup>8,9,10,11,12</sup> Se ha identificado hasta el momento de acuerdo a observaciones hechas en modelos animales, casos clínicos y eficacia en el tratamiento del TOC, que involucra al sistema serotoninérgico, el sistema dopaminérgico, el sistema glutamatérgico y al sistema GABAérgico y hay información suficiente que sustenta un componente genético en su etiología.

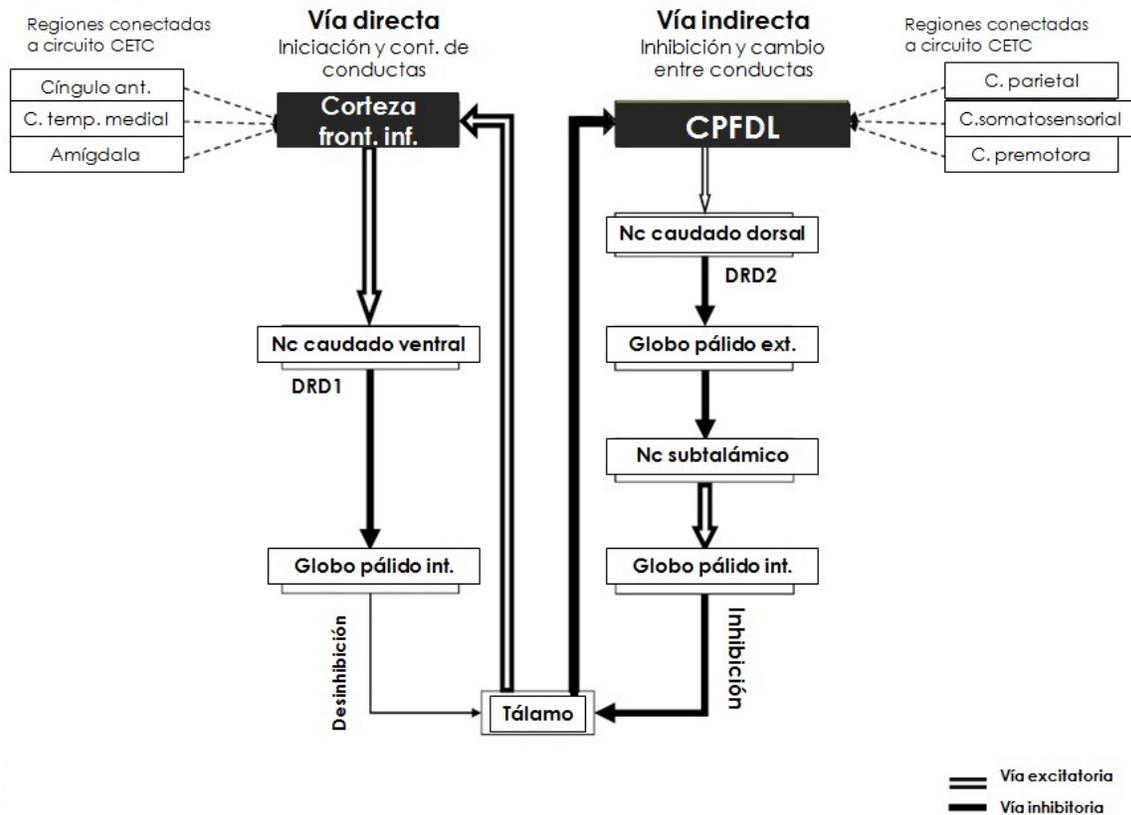


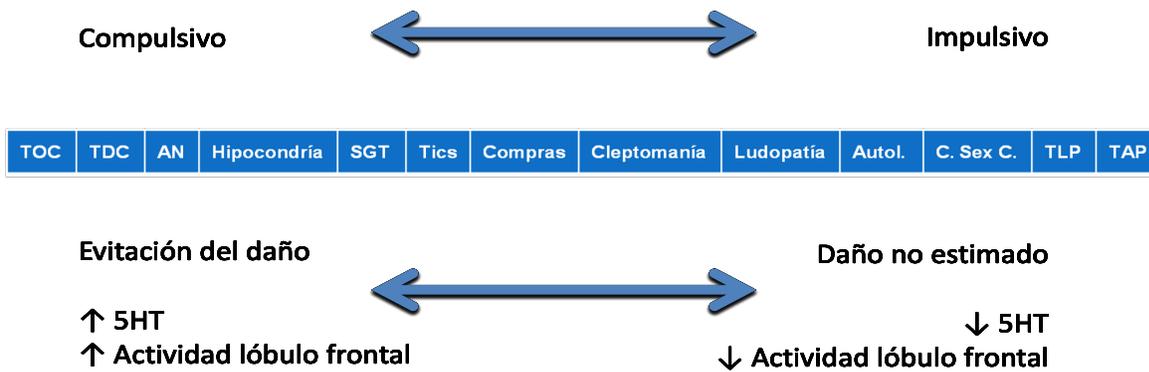
Figura 1. Circuitos córtico-subcorticales involucrados en el TOC.

### *Espectro obsesivo-compulsivo*

En la década de los 90s se propuso la creación de un grupo de trastornos del espectro obsesivo-compulsivo (TEOC). Esto incluye un traslape de patrones sintomáticos, demográficos, historia familiar, neurobiológicos, comorbilidad, curso clínico y respuesta a terapia antiobsesiva conductual o farmacoterapia.<sup>13,14,15,16</sup>

Hollander y Wong (1995) proponen un modelo dimensional con la evitación del daño en el extremo de la compulsividad y la búsqueda del riesgo en el extremo de la impulsividad. Desde el punto de vista biológico, encontramos que en el extremo de la compulsividad hay una hiperfrontalidad con incremento en la sensibilidad a la serotonina, mientras que en el extremo opuesto de la impulsividad se encuentra la

hipofrontalidad con niveles bajos de serotonina a nivel presináptico, dando origen al grupo de trastornos caracterizados por impulsividad. Sintomáticamente, tanto la impulsividad como la compulsividad tienen en común la inhabilidad para inhibir o retrasar conductas repetitivas.



En general, el modelo dimensional o del espectro obsesivo-compulsivo enfatiza la naturaleza continua de la psicopatología, provee una hipótesis acerca de los mecanismos subyacentes relevantes, enfoca la atención de los clínicos en un rango de trastornos cuyas características son similares a las del TOC y sugiere que pueden ser tratados efectivamente con medicamentos antiobsesivos.<sup>17</sup>

Existe también la propuesta de que los TEOC, así como todos los trastornos caracterizados por una alteración central en la compulsividad y/o impulsividad, podrían pertenecer a un espectro de trastornos afectivos más amplio basándose en la observación de que responden a tratamiento con antidepresivos de distintas clases, la alta comorbilidad observada con trastornos del afecto, así como la agregación familiar de trastornos del afecto, lo que podría implicar una alteración

patofisiológica común.<sup>18</sup> Otra propuesta es que tanto los trastornos de ansiedad (entre los que se consideraba al TOC), los trastornos afectivos y los relacionados al TOC podrían estar incluidos en una categoría más amplia, entre los trastornos afectivos y las conductas adictivas, aunque los autores concluyen que no hay evidencia suficiente para definir a qué grupo pertenecen el TOC y los trastornos relacionados.<sup>16</sup>

Sin embargo, la mayor controversia se encuentra en si el TOC debe o no ser clasificado como un trastorno de ansiedad (como se había considerado en las clasificaciones internacionales) y, por ende, si es pertinente la creación de un nuevo grupo en el que se clasifiquen el TOC y los trastornos relacionados.

Bartz y Hollander (2006), tras analizar la literatura científica disponible, concluyen que si bien los estudios que evalúan los patrones de comorbilidad entre el TOC y otros trastornos de ansiedad es ambigua, hay poca evidencia que sugiera que los familiares de primer grado de individuos con TOC tienen una prevalencia mayor de otros trastornos de ansiedad, a excepción del Trastornos de ansiedad generalizada, el cual se ha cuestionado que realmente pertenezca a los trastornos de ansiedad y se ha considerado su posible pertenencia a los trastornos del afecto.

En cuanto a los circuitos cerebrales, los sistemas de neurotransmisión y la respuesta al tratamiento, el TOC se distingue de otros trastornos de ansiedad ya que se le ha asociado a alteraciones fronto-estriatales y desregulación serotoninérgica y dopaminérgica, mientras que a los trastornos de ansiedad se les ha asociado con la amígdala, hipocampo y algunas estructuras corticales prefrontales, y si bien la

serotonina participa en los trastornos de ansiedad, al sistema dopaminérgico sólo se le ha implicado al trastorno de ansiedad social.<sup>19</sup>

Basándose en estos datos, los autores consideran que el TOC sería mejor conceptualizado en un espectro obsesivo-compulsivo en el que se agrupen trastornos que tengan más similitudes con el TOC desde una perspectiva fenomenológica, en los patrones de comorbilidad y de antecedentes heredo-familiares, circuitos cerebrales involucrados y que además beneficiaría a los pacientes si se toma en cuenta que al separarlo de los trastornos de ansiedad y agruparlo con otros trastornos semejantes, llamaría la atención de los clínicos a este grupo de trastornos que con frecuencia son subdiagnosticados y subtratados y al apoyarse su clasificación con los factores biológicos, enfatiza la noción de que se trata de una condición médica.<sup>18</sup>

Otros autores sostienen que no hay validez para la formación de un TEOC y que el TOC debe permanecer clasificado como un trastorno de ansiedad argumentando que el apoyo empírico para que se forme una nueva categoría de TEOC es inadecuada, lo consideran prematuro ante la ausencia de un consenso entre expertos en el área e interrogantes que no han sido aclaradas.<sup>20,21,22</sup> Sin embargo, en estas publicaciones llama la atención que no mencionan los datos que sugieren lo contrario, pero que han sido ampliamente analizados y discutidos de forma más objetiva.

A pesar de esto, Bienvenue y col. (2012), reconocen que tanto los trastornos de ansiedad, trastornos afectivos, como trastornos de personalidad asociados y los putativos trastornos relacionados al TOC (aunque no todos) fueron más frecuentes en familiares de primer grado de sujetos con TOC, de forma que consideran que hay

evidencia que apoya la inclusión del TOC entre los trastornos de ansiedad, como su inclusión a un grupo de condiciones relacionadas al TOC.

En conclusión, Bienvenue y col. (2012) insisten en que el TOC no salga del grupo de trastornos de ansiedad para la edición más reciente del DSM, pero admiten que sería sensible considerar al Trastorno obsesivo-compulsivo de personalidad (TOCP), los Trastornos por tics, el Trastorno dismórfico corporal (TDC), la Tricotilomanía (TTM) y posiblemente Dermatitis psicógena (PSP) como condiciones relacionadas al TOC, por lo que proponen la inclusión de un "Espectro de trastornos ansiosos y obsesivo-compulsivos"; asimismo, consideran que la *Anorexia nervosa* (AN), *Bulimia nervosa* (BN), juego patológico (JP), piromanía, cleptomanía y trastornos por uso de sustancias no deben ser incluidos en dicho espectro.

Con base en los datos obtenidos, la aproximación más reciente ha enfatizado la neurobiología del TOC, de forma que se ha considerado que los TEOC incluyen a los trastornos en los que la disfunción del estriado produce conductas repetitivas no deseadas. También se han incorporado los datos adquiridos por estudios neuropsicológicos, estudios de imagen funcional cerebral e investigación molecular.<sup>14</sup>

Así, en la actualidad, se analizan las similitudes fenomenológicas, comorbilidad, características genéticas y familiares, los circuitos cerebrales y respuesta a tratamiento del TOC y varios trastornos relacionados cuya característica en común es la presencia de pensamientos y conductas repetitivas.<sup>24</sup>

Pallanti y col. (2008) proponen que para identificar qué trastornos pueden ser incluidos entre los TEOC, deben tomarse en cuenta los siguientes criterios:

1. Fenomenología
  - a. Obsesiones y/o compulsiones
  - b. Curso
2. Comorbilidad
3. Historia familiar
4. Estructuras cerebrales involucradas
5. Respuesta a tratamiento

Atendiendo a dichos criterios, se han propuesto como parte de los TEOC al síndrome de Gilles de la Tourette (SGT),<sup>13,15,16,24,25,26,27</sup> TDC,<sup>13,15,16,24,25,27</sup> TOCP,<sup>15,16,25</sup> Trastornos de la Conducta Alimentaria (AN, BN),<sup>13,15,16,24,26,27</sup> Hipocondría,<sup>13,15,24,26</sup> Tricotilomanía (TMM),<sup>13,15,16,23,24,25,26</sup> Juego Patológico (JP),<sup>13,16,24,25,26</sup> Conducta Sexual Compulsiva (CSC),<sup>13,24,26,27</sup> Cleptomanía,<sup>13,24,26,27</sup> Trastorno Explosivo Intermitente (TEI),<sup>16,24,26,27</sup> Compras Compulsivas,<sup>13,24,27</sup> Onicofagia,<sup>15,16,26</sup> Dermatitis psicógena,<sup>15,16,24,27</sup> Trastorno Esquizo-Obsesivo,<sup>13,15,25</sup> así como Autismo,<sup>13,25</sup> Corea de Sydenham,<sup>13,25</sup> Trastorno Neuropsiquiátrico Pediátrico Autoinmune asociado a Infección por Estreptococo (PANDAS, por sus siglas en inglés),<sup>25</sup> Enfermedad de Huntington y de Parkinson.<sup>13,25</sup>

La evidencia apoya que el grupo de trastorno relacionados al TOC, los llamados TEOC, son el SGT, TDC, TOCP, TTM, AN, BN, JP e Hipocondría.

Una forma de clasificarlos ha sido propuesta por Lochner y col. (2005), quien propone un clúster I con síntomas asociado a deficiencia en la recompensa en el que incluyó a la TTM, JP y ST; clúster II con síntomas de impulsividad en el que se encuentran los

TCA, y un clúster III con alteraciones somáticas en el que se incluye al TDC y la Hipocondría.<sup>23,24</sup>

### *Diagnósticos incluidos en el estudio*

Para motivos de este estudio, y de acuerdo con lo propuesto por el DSM-5, se consideran parte del Espectro Obsesivo-Compulsivo al TOC, TDC y TTM.

A pesar de que hay evidencia de que el SGT y trastornos por tics en general, la AN, BN, Hipocondría, Trastorno de atesoramiento, el fenómeno esquizo-obsesivo y otros trastornos del control de los impulsos podrían pertenecer al grupo de los llamados TEOC, por la baja prevalencia de estos trastornos entre los pacientes que acuden a buscar tratamiento al INPRFM, no fueron incluidos ya que no contaríamos con un número suficiente de sujetos y por ende no aportarían información representativa del fenómeno. Por otro lado, en el DSM-5 los trastornos por tics (incluido SGT), el fenómeno esquizo-obsesivo y los Trastornos de conducta alimentaria quedaron fuera del grupo de trastornos relacionados al TOC a pesar de la extensa evidencia que indica lo contrario;<sup>28</sup> asimismo, la Hipocondría, previamente clasificada como un Trastorno somatomorfo, dejó de ser considerada como entidad nosológica independiente y se le incluyó dentro de la nueva entidad denominada Trastorno de síntomas somáticos complejos dentro de la categoría de Trastornos con síntomas somáticos.<sup>29</sup>

### *Trastorno dismórfico corporal*

El Trastorno dismórfico corporal, descrito en 1891 por el psiquiatra italiano Enrico Morselli como dismorfofobia,<sup>30</sup> término con el que se incluyó en el DSM-III como un trastorno somatomorfo atípico; posteriormente ha sido clasificado como un trastorno somatomorfo<sup>31</sup> y más recientemente incluido en el apartado de Trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos relacionados en el DSM-5.<sup>29</sup> Se caracteriza por la preocupación por algún defecto imaginario del aspecto físico, o la preocupación es excesiva en caso de que se tenga una anomalía leve. Esta preocupación provoca malestar clínicamente significativo o deterioro global del funcionamiento y modifica la conducta (camuflaje y evitación).<sup>32</sup>

La prevalencia ponderada del TDC en adultos en la comunidad fue estimada en 1.9% y de 2.2% en adolescentes en la comunidad, mientras que en pacientes psiquiátricos hospitalizados fue reportada en 7.4% (tanto en adultos como en adolescentes) y 5.8% en pacientes psiquiátricos no hospitalizados, mientras que en la consulta de cirugía estética fue del 13.2%, de dermatología general del 11.3% y de dermatología cosmética del 9.2%.<sup>33</sup>

Este trastorno usualmente inicia en la adolescencia, típicamente involucra varias áreas de preocupación (en promedio, se ha descrito que a lo largo de la vida, una misma persona tiene preocupación por alrededor de cinco a siete partes del cuerpo) y conductas relacionadas, se caracteriza por un pobre *insight*, disfunción importante y altos índices de ideación e intentos suicidas.<sup>34</sup> Entre géneros, las similitudes suelen ser más que las diferencias, pero Phillips y col. (2006) encontraron en una muestra de 200 sujetos con TDC que los hombres eran de edad significativamente mayor que las

mujeres, era más probable que fueran solteros y estuvieran viviendo solos, que el área de preocupación fuera los genitales o la constitución física, que presentaran abuso de sustancias y tuvieran una mayor disfunción e incluso discapacidad debida al TDC. Por otro lado, las mujeres presentaron preocupación por una mayor variedad de partes del cuerpo, siendo las principales la apariencia de la piel, estómago, el peso, mamas, nalgas, muslos, piernas, caderas y dedos de los pies, involucrándose más en conductas como revisión en espejos, cambiarse de ropa, pellizcarse la piel, camuflaje y en general realizaron significativamente conductas repetitivas que los hombres.<sup>35</sup>

La patofisiología del TDC no se conoce con exactitud, pero Feusner y col. (2008) propusieron un modelo tentativo de las disfunciones neuroanatómicas que podrían subyacer a los síntomas del TDC: una combinación de la disfunción del circuito fronto-estriatal, un desbalance hemisférico y una hiperreactividad de la amígdala e ínsula podrían estar involucrados en la mediación de los síntomas y alteraciones neuropsicológicas descritos en los pacientes con TDC. Este modelo se desarrolló a partir de la evidencia obtenida del estudio de pacientes que han sufrido lesiones cerebrales y estudios de neuroimagen que evalúan los patrones de activación cerebral de la percepción visual, distorsión de la imagen corporal y el procesamiento emocional.<sup>36</sup>

En una comparación entre pacientes con TOC, pacientes con TDC y pacientes con la coexistencia de ambos diagnósticos, se encontró que la distribución por género, la gravedad de los síntomas, la resistencia a los síntomas y el control de los mismos era similar. Por otro lado, los pacientes con TDC estaban casados con menos frecuencia, presentaban fobia social y TDM con mayor frecuencia y tenían mayores índices de ideación e intentos suicidas; el *insight* de los pacientes del grupo de TDC fue

generalmente más bajo, habiendo sido diagnosticados con un trastorno psicótico significativamente con más frecuencia que los pacientes con TOC, siendo los síntomas psicóticos atribuibles casi en su totalidad a casos de TDC delirante,<sup>37</sup> aunque cabe mencionar que en el momento en el que se realizó el estudio, aún no se contaba con un instrumentos que midiera esta característica.

En cuanto al tratamiento, la terapia cognitivo conductual (TCC) y los inhibidores de la recaptura de la serotonina (IRS) son los tratamientos de elección.<sup>30</sup>

### *Tricotilomanía*

La Tricotilomanía fue descrita en 1889 por el médico francés François Henri Hallopeau. Fue clasificada entre los Trastornos de control de los impulsos no clasificados en otros apartados, pero para el DSM-5 se incluyó en el grupo de TOC y trastornos relacionados.<sup>38</sup> De acuerdo a los criterios diagnósticos descritos en el DSM-IV, se definía como el arrancamiento propio del pelo recurrente que da lugar a una pérdida perceptible de pelo, cejas, pestañas o vello, acompañado de una sensación de creciente tensión inmediatamente antes del arrancamiento de pelo o cuando se intenta resistir esta conducta (criterio B), una sensación de gratificación, bienestar o liberación cuando se produce el arrancamiento (criterio C) y que no puede ser explicado mejor por la presencia de otro trastorno mental o enfermedad médica no psiquiátrica, siendo causa de malestar clínicamente significativo o deterioro global del funcionamiento. Ya que se ha descrito que los criterios B y C se encuentran ausentes en 10% a 27% de los pacientes que presentan el fenómeno de

arrancamiento de cabello/vello y se asocia a las mismas consecuencias, se propuso en DSM-5 no se incluyan dichos criterios.<sup>1,38,39,40</sup>

Históricamente, la TTM se consideraba como extremadamente rara, con prevalencias de hasta 0.05%. En la actualidad se ha encontrado que es mucho más frecuente de lo que se pensaba, pero múltiples limitaciones metodológicas como el uso de distintas definiciones para el fenómeno, tamaños de muestra pequeños, la falta de instrumentos clinimétricos estandarizados, el amplio desconocimiento del trastorno por los clínicos y la tendencia de los pacientes a ocultar los síntomas de arrancamiento de cabello y sus consecuencias, dificultan enormemente una estimación real de su frecuencia. Asimismo, existen escasos estudios epidemiológicos donde se haya buscado intencionadamente estos síntomas, y los que se han reportado derivan de encuestas aplicadas a estudiantes, lo que podría no ser representativo de la población general.<sup>39</sup>

En un estudio realizado en estudiantes universitarios, se reportó una prevalencia a lo largo de la vida de TTM de 0.6%, tanto para hombres como para mujeres, mientras que al no incluir en la definición los anteriormente mencionados criterios B y C de DSM-IV-TR para TTM, la prevalencia fue de 3.4% para mujeres y 1.5% para hombres,<sup>41</sup> prevalencia similar a la reportada en un estudio en comunidad.<sup>42</sup>

La información sobre la prevalencia en niños y adolescentes es aún más limitada, pero se ha considerado que puede ser tan alta como en adultos.<sup>38</sup> En cuanto al género, se ha encontrado que aunque en población abierta el trastorno es igual de frecuente en hombres y mujeres, en población clínica es claramente más frecuente encontrarlo en mujeres. Asimismo, se cree que en niños es igualmente prevalente en

ambos géneros. El autor concluye que los hombres adultos con arrancamiento de cabello no buscan tratamiento, quizá por aspectos culturales que les permiten ocultar sus síntomas.<sup>38</sup>

La edad promedio de inicio de este padecimiento se ha calculado alrededor de la pubertad, pero, en general, su inicio se considera bimodal, con un grupo de pacientes que inicia en la infancia temprana y otro que inicia durante la adolescencia.<sup>39</sup>

En adultos con TTM se ha reportado comorbilidad con alguno de los trastornos en el eje I en algún momento de la vida de alrededor de 82%, siendo los más frecuentes, al igual que en el caso del TOC, los trastornos afectivos. En estudios realizados con pacientes pediátricos, la comorbilidad es mucho menos frecuente, lo que hace pensar que una intervención temprana en niños y adolescentes podría ser útil para reducir la frecuencia y gravedad de la comorbilidad psiquiátrica en adultos.<sup>43</sup>

Por otro lado, este trastorno se ha asociado a un gran impacto sobre el funcionamiento global, así como complicaciones médicas no psiquiátricas, como lesión local en el área de arrancamiento, erosión dental significativa y obstrucción gastrointestinal por tricobezoares.<sup>38,39,42,43</sup>

En la literatura se han identificado tres patrones clínicos de arrancamiento: de inicio temprano, automático y focalizado.<sup>39</sup>

De acuerdo a la edad de inicio, el arrancamiento de inicio temprano es una forma relativamente benigna que se presenta en niños menores de ocho años. Se le considera benigna ya que tiende a ceder sin intervención terapéutica o siendo ésta mínima; sin embargo, no se han realizado estudios longitudinales con estos pacientes

y algunos pacientes adultos reportan el inicio de sus síntomas antes de cumplir los seis años de edad. El arrancamiento automático se refiere al que sucede sin que el paciente se percate de que lo hace y se reporta en aproximadamente el 75% de los casos. El arrancamiento focalizado se caracteriza por ocupar la atención del paciente mientras ocurre, se asocia a un impulso más intenso, tensión creciente y pensamientos acerca del arrancamiento; esta forma de arrancamiento tiene características compulsivas y se le ha comparado con el TOC, reportándose predominantemente en alrededor del 25% de los pacientes. Cabe mencionar que ambos tipos de arrancamiento no son mutuamente excluyentes y sólo el 0.01% de los pacientes presentan alguno de estos dos subtipos exclusivamente.<sup>39</sup>

Al igual que en el caso del TOC, la etiología de este trastorno no está clara, pero se cree que es probable una compleja interacción entre factores biológicos, psicológicos y sociales. En cuanto a los neurotransmisores, atendiendo a la respuesta a fármacos, se ha considerado que los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y glutamatérgicos podrían estar involucrados en la génesis de este trastorno. Algunos hallazgos de neuroimagen han implicado áreas como el putamen izquierdo, circuito motor fronto-estriatal, cerebelo, corteza parietal, incremento en la materia gris globalmente y reducción de volumen de giro frontal inferior izquierdo, pero no hay datos que sean concluyentes.<sup>39</sup>

Por último, algunos sugieren que fármacos inhibidores de la recaptura de serotonina pueden ser efectivos para tratar este trastorno; la clomipramina ha sido superior a otros fármacos como desimipramina de acuerdo a un reporte, Minnen et al, pero se han empleado también otros fármacos como naltrexona y antipsicóticos atípicos. De las intervenciones psicoterapéuticas, las técnicas de terapia cognitivo conductual

(TCC), reversión del hábito, formación de conciencia y control de estímulo se han considerado como las más eficientes.<sup>39</sup>

### *Genética del TOC y del Espectro obsesivo-compulsivo*

La tendencia familiar del TOC fue observada desde los años 30s y por medio de estudios en gemelos, estudios familiares y los análisis de segregación se ha sugerido la presencia de factores genéticos involucrados en la etiología del TOC. Del mismo modo, los estudios de ligamiento y estudios de asociación han identificado algunas regiones cromosomales y genes específicos asociados con el desarrollo del TOC<sup>14</sup> y la heredabilidad del trastorno se ha reportado en el rango del 35 al 50%.<sup>44</sup>

Hasta la fecha se han identificado *loci* de susceptibilidad en los cromosomas 9p, 3q, 7p, 1q, 15q y 6q. Con base en estudios clínicos y farmacológicos se ha hecho énfasis en el estudio de genes candidatos para TOC en variantes funcionales para el gen del transportador de serotonina (SERT, 5-HTT, SLC6A4), los genes para receptores de serotonina (5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT1D $\beta$ ), el gen para la triptófano hidroxilasa (TPH1 y TPH2), el gen del transportador de dopamina (DAT1), genes de receptor de dopamina (DRD2, DRD3, DRD4), genes relacionados al metabolismo de neurotransmisores (COMT, MAOA) y otros genes involucrados con el glutamato (GRIN2B, GRIK2, GRIK3), GABA (GABABR1), opioides (receptor  $\mu$ )<sup>45</sup> y el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF).<sup>14</sup>

Más recientemente, el polimorfismo de la variante rs6131295, próxima al gen BTBD3 que participa en múltiples funciones celulares, como la regulación de la transcripción, dinámica del citoesqueleto, unión y apertura de canales de iones, ubiquitinización y

degradación de proteínas, alcanzó significancia estadística en un estudio de asociación de genoma amplio, aunque no mantuvo la significancia en otros análisis y requiere mayor investigación.<sup>46</sup>

La serotonina, en cerebros sanos, se ha implicado a la regulación del ánimo, sueño, apetito, producción de ansiedad, miedo, sistemas de recompensa y agresión por medio de la activación de más de 15 subtipos de receptores. La actividad de estos receptores es regulada por el transportador de serotonina (SERT), el cual determina la disponibilidad de serotonina en el cerebro y es codificada por un solo gen, el gen SLC6A4.<sup>47</sup>

El gen SLC6A4 se encuentra localizado en el cromosoma 17q12,<sup>48</sup> tiene 37.8 Kb y es altamente polimórfico. Entre las variantes no codificantes, la región polimórfica ligada al transportador de serotonina (5HTTLPR, por sus siglas en inglés) se encuentra localizada en la región promotora del gen, aproximadamente a -1.4 Kb del exón 1 y ha sido utilizado como marcador en cientos de estudios de asociación.<sup>47</sup> Este polimorfismo consiste en la inserción/delección de 44 pares de bases, resultando en un alelo largo "L" (inserción) o un alelo corto "S" (delección). La comparación entre ambos alelos mostró que la actividad basal del alelo L es alrededor de tres veces más elevada que la del alelo S,<sup>49</sup> lo que incrementa la actividad de recaptura del transportador de serotonina, reduciendo consecuentemente la disponibilidad de la molécula en el espacio sináptico.

Si consideramos que una disfunción serotoninérgica ha sido implicada en diversos trastorno psiquiátricos y el transportador de serotonina es el blanco principal de los fármacos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), el polimorfismo

5HTTLPR resulta ser un importante gen candidato<sup>50</sup> y ha sido asociado con el neuroticismo, dependencia a alcohol, trastorno bipolar, depresión y respuesta a antidepresivos en estudios previos.<sup>51</sup>

Ya que se ha demostrado la eficacia del los ISRS como tratamiento antiobsesivo, el 5HTTLPR ha sido seleccionado como un gen candidato prometedor también en el TOC. Desde la identificación de una asociación entre el TOC y el alelo L de este polimorfismo (McDougle, 1998; Bengel, 1999), la mayor parte de los estudios en los que se buscaba replicar este resultado han sido negativos (Frisch, 2000; Kinneat, 2000; Camarena, 2001; Cavallini, 2002; Chabane, 2004; Meira-Lima, 2004; Walitza, 2004), mas en la revisión sistemática realizada por Bloch et al (2008) se sugiere que el alelo L podría estar asociado a subgrupos específicos de TOC, mientras que un meta-análisis en el que se incluyeron 3445 sujetos se encontró que el TOC estaba asociado al genotipo SS e inversamente asociado con el genotipo SL,<sup>52</sup> por lo que aún hay controversias.<sup>53</sup>

El gen que codifica para el receptor para serotonina 5-HT<sub>1D</sub> $\beta$  se encuentra en el locus 6q13; cuenta con 1.18 Kb y carece de intrones.<sup>54,55</sup> Este receptor se ha identificado con mayor densidad en los núcleos de la base, estriado y corteza frontal, y puede estar localizado pre o postsinápticamente en neuronas del sistema serotoninérgico, encontrándose como autorreceptores principalmente en las zonas de liberación de serotonina, siendo su función principal la inhibición de este neurotransmisor por medio de la modulación de la frecuencia de sus disparos desde las neuronas, aunque también se encuentra involucrado con la regulación de acetilcolina, glutamato, noradrenalina y GABA.<sup>56</sup>

Este gen ha sido seleccionado como gen candidato para el estudio del TOC a partir de la observación de modificaciones en su función en pruebas de reto farmacológico, estudios de imagen cerebral y el efecto terapéutico de los ISRS, los cuales producen una regulación a la baja del autorreceptor 5HT1D $\beta$ .<sup>56</sup>

En 2003, Hall y col. reportó un estudio con el BDNF; el análisis del polimorfismo Val66Met (rs6265) mostró que el alelo Met66 podría tener un efecto protector en el TOC y otros trastornos psiquiátricos. Estos resultados fueron replicados posteriormente en nuestra población, además de haberse encontrado que la variante rs1519480 también podría estar implicada en el desarrollo del TOC, identificando un haplotipo de riesgo para su desarrollo.<sup>58</sup>

Por último, basado en estudios de ligamiento y modelos animales, se estudió el gen SLC1A1 para el transportador del glutamato, encontrándosele asociado a susceptibilidad para TOC, particularmente en hombres.<sup>59</sup> Estos resultados han sido replicados por otros autores.<sup>60,61</sup>

La falta de consistencia entre los estudios que exploran el componente genético del TOC puede deberse, entre otros factores, a la heterogeneidad clínica del trastorno, ya que se piensa que la diversidad fenomenológica y terapéutica de este trastorno podría reflejar la presencia de varios genes de susceptibilidad asociados con las diversas presentaciones clínicas del TOC.<sup>62</sup>

Con la finalidad de homogeneizar las características clínicas de los pacientes y facilitar el estudio del trastorno, se ha planteado un abordaje multidimensional del mismo.<sup>63</sup> Para fines de este estudio, los SOC se dividirán de acuerdo a lo descrito por Mataix-Cols y col. (1999) en cinco factores ya que en un estudio realizado con

pacientes de este Instituto se encontró que lo reportado por Mataix-Cols y col. (1999) corresponde a lo observado en nuestros pacientes.<sup>65</sup>

En 2012 se publicó el primer estudio de asociación de genoma amplio (GWAS, por sus siglas en inglés) en pacientes con TOC en el que se incluyó a 1465 casos, 5557 controles pareados por ancestría con los casos y 400 tríos.<sup>46</sup> De este estudio no se obtuvieron SNP's que alcanzaran la significancia estadística para un GWAS, sin embargo, los resultados sugieren los genes BTBD3, FAIM2 y ADCY8 podrían estar involucrados con la patogénesis del TOC. Un meta-análisis que incluyó a esta muestra reunió a 2688 pacientes con TOC y 7037 controles genómicamente pareados; tampoco logró identificar SNP's que mantuvieran la significancia estadística para un GWAS.<sup>66</sup>

En cuanto a los trastornos del espectro obsesivo-compulsivo respecta, los estudios que evalúan su posible etiología genética son mucho más escasos. No obstante, se ha observado que el arrancamiento de cabello ocurre con mayor frecuencia en familias de pacientes con TTM; la concordancia en gemelos monocigotos y dicigotos ha sido reportada en 38.1% y 0%, respectivamente, para quienes cumplen criterios diagnósticos de TTM (DSM-IV), 39.1% y 0% usando los criterios modificados y 58.3% y 20% para el arrancamiento no cosmético; la heredabilidad estimada es de 76.2%, lo que sugiere una fuerte base biológica.<sup>67</sup>

Hemmings y col. (2006) encontraron una asociación entre el gen del receptor 2A para serotonina y el desarrollo de la TTM. Otros estudios han identificado mutaciones en el gen *hoxb8* del neurodesarrollo en ratones con conductas repetitivas de acicalamiento, incluido el arrancamiento de pelo. En humanos se ha encontrado una

mutación en el gen SLITRK1 en dos sujetos con TTM, pero no en 2000 sujetos sanos;<sup>69</sup> en el gen SAPAP3 también se han reportado variaciones con mayor frecuencia que en sujetos sin TTM.<sup>70</sup>

Ya que la patogénesis del TDC podría involucrar una disminución de los niveles cerebrales de serotonina, hay suficiente evidencia de que el TDC está relacionado con el TOC<sup>13,15,16,17,24,25</sup> y un estudio más reciente sugiere que hay una asociación entre las preocupaciones del TDC y los síntomas obsesivo-compulsivos ampliamente explicados por factores genéticos compartidos,<sup>71</sup> con una heredabilidad reportada de 43% para el trastorno y de 37 a 49% para los síntomas de TDC.<sup>72,73</sup> El polimorfismo 5-HTTLPR podría ser también un buen gen candidato para el TDC.

#### *Estudios genéticos en pacientes mexicanos*

En la población mexicana se ha investigado ampliamente la etiología molecular del TOC, analizándose los polimorfismos de los receptores para dopamina tipo 2 (DRD2), tipo 3 (DRD3) y el receptor para serotonina 5HT2A,<sup>74</sup> DRD4,<sup>75</sup> 5-HTTLPR (SLC6A4),<sup>76</sup> 5-HT1D $\beta$ ,<sup>77</sup> el receptor  $\mu$  para opiodes (MOR),<sup>45</sup> y más recientemente, la asociación entre el gen BDNF y el TOC.<sup>58</sup> El gen SLC1A1 en pacientes con TOC, no se ha estudiado aún en pacientes mexicanos.

Entre los trastornos relacionados al TOC, el único que se ha estudiado en población mexicana es el TOC con tics, en el que se encontró una asociación entre una variante del gen DRD4 y el TOC con tics.<sup>78</sup> En la tabla 1 se muestra un resumen de los estudios genéticos del TOC realizados en población mexicana.

**Tabla 1. Estudios genéticos del TOC en población mexicana.**

<b>Autor</b>	<b>Gen</b>	<b>N (TOC)</b>	<b>Fenotipo</b>	<b>Metodología</b>	<b>Hallazgo</b>
Camarena (2001)	SLC6A4	115/43	TOC	CC/Fam	NS
Nicolini (1996)	5HT2A	67	TOC	CC	NS
Camarena (2004)	<b>5HT1D<math>\beta</math></b>	47	TOC	Fam	Gravedad de obsesiones
Nicolini (1996)	<b>DRD2</b>	67	TOC+tics vs. controles	CC	P=0.014
Nicolini (1996)	DRD3 (ser9gly)	67	TOC	CC	NS
Cruz (1997)	<b>DRD4</b>	61	TOC+tics vs. TOC	CC	P=0.018
Camarena (2001)	<b>MAO-A</b> (Exón 14, T1046C)	31	TOC+TDM	CC/Fam	Mujeres
Camarena (2007)	<b>DRD4</b>	210	TOC	CC	P=0.0027 (4R)
Urraca (2004)	MOR	51	TOC	Fam	NS
Márquez (2013)	BDNF <b>rs6265</b> <b>rs1519480</b> rs7124442)	232 casos 111 fam	TOC	CC Fam Haplotipos	P=0.0001 NS A-T OR=2.1 (P=0.0109)

CC, casos y controles; Fam, estudio de asociación basado en familia; NS, no significativo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre el Trastorno Obsesivo-Compulsivo y los llamados Trastornos del Espectro Obsesivo-Compulsivo desde el punto de vista clínico y genético?

¿Los Trastornos del espectro Obsesivo-Compulsivo comparten con el TOC genes de susceptibilidad?

## **JUSTIFICACIÓN**

El TOC se ha estudiado ampliamente a nivel clínico y genético y los diagnósticos considerados como parte del espectro obsesivo-compulsivo se han estudiado principalmente de manera independiente desde el punto de vista clínico y escasamente desde el punto de vista genético.

La metodología necesaria para evaluar si existe vinculación entre los diferentes trastornos que se propone forman parte de un espectro, implica que se evalúe si los diferentes trastornos propuestos comparten entre sí características fenomenológicas y clínicas, como edad de inicio, síntomas, curso clínico, comorbilidad, antecedentes familiares, respuesta a tratamiento y hallazgos genéticos.

Previamente el TOC era clasificado como un trastorno de ansiedad en el DSM-IV-TR o como trastorno neurótico en la CIE-10; existen grupos de investigadores que defienden esta postura, mientras que otros la cuestionan y por ende se propuso que

el TOC perteneciera, junto con otros trastornos, a un grupo distinto al que le han llamado trastornos del espectro obsesivo, o bien, trastornos relacionados al TOC.

Con base en la evidencia clínica, el grupo de trabajo de TOC sugirió que para la quinta edición del DSM se creara un grupo de trastornos distinto en el que se clasificaba al TOC y otros trastornos relacionados, por lo que estudios como el realizado en este proyecto resultan de gran importancia para evaluar esta controversia.

Por último, encontrar una asociación entre el TOC y los llamados TEOC permitirá comprender mejor los trastornos que se han propuesto parte de este espectro desde una perspectiva dimensional más que categórica, lo que hace sentido con los hallazgos clínicos de la práctica diaria. Esto conducirá a una evaluación diagnóstica más precisa y un abordaje terapéutico más adecuado.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo General***

Evaluar si los trastornos propuestos como componentes del Espectro Obsesivo-Compulsivo (TDC y TTM) conforman, junto con el TOC, un espectro clínico y genético definido en pacientes mexicanos.

### **Objetivos Específicos**

1. Evaluar si existen similitudes clínicas entre los llamados TEOC y el TOC en las características clínicas requeridas para la conformación de un espectro, como la edad de inicio, gravedad de los síntomas, *insight*, funcionamiento y síntomas depresivos en pacientes mexicanos.
2. Evaluar si el TOC, el TDC y la TTM comparten genes de susceptibilidad para el desarrollo de un TEOC en pacientes mexicanos.
  - Polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4
  - Variante r6296 del gen 5HT1D $\beta$
  - Variante rs301430 del gen SLC1A1
  - Variantes rs6265 y rs1519480 del gen BDNF

### **HIPÓTESIS**

Los Trastornos del Espectro Obsesivo-Compulsivo comparten algunas características clínicas, así como algunos genes de susceptibilidad con el TOC, lo que apoya la idea del concepto de Espectro Obsesivo-Compulsivo que incluye a los trastornos aquí estudiados.

## PARTE II

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### *Diseño del estudio*

De acuerdo a la clasificación de Feinstein (1985), se trata de un estudio comparativo, transversal, de maniobra, escrutinio y homodémico.

#### *Población en estudio; selección y tamaño de la muestra*

- El grupo estará formado por 164 pacientes que asisten a consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz con alguno de los siguientes diagnósticos:
  - Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)
  - Trastorno dismórfico corporal (TDC)
  - Tricotilomanía (TTM)

La muestra fue estimada con base en lo descrito por Cohen para comparación entre tres grupos con una potencia de 90% y confiabilidad del 95%.

## *Criterios de inclusión, exclusión y eliminación*

### Criterios de inclusión:

1. Sujetos mexicanos de cualquier género con padres y abuelos mexicanos.<sup>80</sup>
2. Pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
3. Edad comprendida entre los 16 y 60 años al momento de la evaluación.
4. Que el diagnóstico principal sea alguno de los siguientes trastornos: TOC, TDC o TTM.
5. Que hayan leído, comprendido, aceptado participar en el estudio y firmado el consentimiento informado.

En el caso de menores de edad, el padre o tutor deberá aceptar su participación y el menor dará su asentimiento.

6. En caso de que exista comorbilidad entre TOC y algún diagnóstico del TEOC, se determinará de manera jerárquica cuál es diagnóstico principal con base en los siguientes criterios:
  - a) Trastorno que ocasiona mayor disfunción
  - b) Edad de inicio
  - c) Motivo de consulta

### Criterios de exclusión:

1. Pacientes en los que a pesar de cumplir con criterios diagnósticos de TOC o TEOC, éste no sea su diagnóstico principal.

2. Pacientes que presenten comorbilidad con trastornos psiquiátricos cuyos síntomas afecten su capacidad para dar su consentimiento informado, cooperar o asistir a las evaluaciones.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que retiren su consentimiento para participar en el estudio.
2. Pacientes de quienes no se tenga suficiente DNA genómico.

### *Variables*

Las variables son:

<b>Tabla 2. Tipos de variables incluidas en el estudio</b>	
<b>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>	
<b>Edad (años)</b>	Dimensional
<b>Género</b>	Categórica
<b>Escolaridad (años)</b>	Dimensional
<b>Pareja</b>	Dicotómica
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	
<b>Diagnóstico TOC, TDC, TTM</b>	Categórica DSM-IV-TR
<b>Edad de inicio (años)</b>	Dimensional
<b>Síntoma esencial</b>	Categórica
<b>Gravedad de los síntomas</b>	Quasi-dimensional
<b>Comorbilidad Síntomas depresivos</b>	Nominal Quasi-dimensional
<b>Funcionamiento</b>	Quasi-dimensional
<b>VARIABLES HEREDABLES</b>	
<b>Genotipo y alelos SLC6A4 (5HTTLPR) 5HT1D<math>\beta</math> (rs6296) SLC1A1 (rs301430) BDNF (rs6265, rs1519480)</b>	Categórica

## *Procedimiento*

La captación de pacientes se realizó en el servicio de Consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, y en especial pacientes de la Clínica de TOC y Trastornos del Espectro, a quienes se les explicó en qué consistía el estudio, los riesgos y beneficios derivados de su participación en el mismo. Se leyó con ellos la carta de consentimiento informado y se respondieron sus preguntas a satisfacción de los pacientes y sus padres o tutores en caso de ser menores de edad. Aquellos pacientes que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado.

Los pacientes que aceptaron participar fueron entrevistados por psiquiatras con experiencia en TOC y TEOC y la información clínica y clinimétrica recabada se escribió en un formato de datos clínicos y demográficos especialmente diseñado para este estudio.

Los beneficios derivados de la participación de los pacientes radicaron en la realización de una evaluación clínica completa, especialmente en TOC y los llamados TEOC, y en los casos en los que se identificó alguno de estos padecimientos, se les ofreció atención y tratamiento farmacológico y psicoterapéutico especializado según correspondía. Este procedimiento representa un riesgo mínimo el cual consistió en que puede presentarse ansiedad durante la entrevista.

Para la obtención de los polimorfismos y alelos, se le tomó a cada paciente una muestra de 5 mL de sangre periférica, a partir de la cual se realizó la extracción de DNA genómico mediante el uso del kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification.

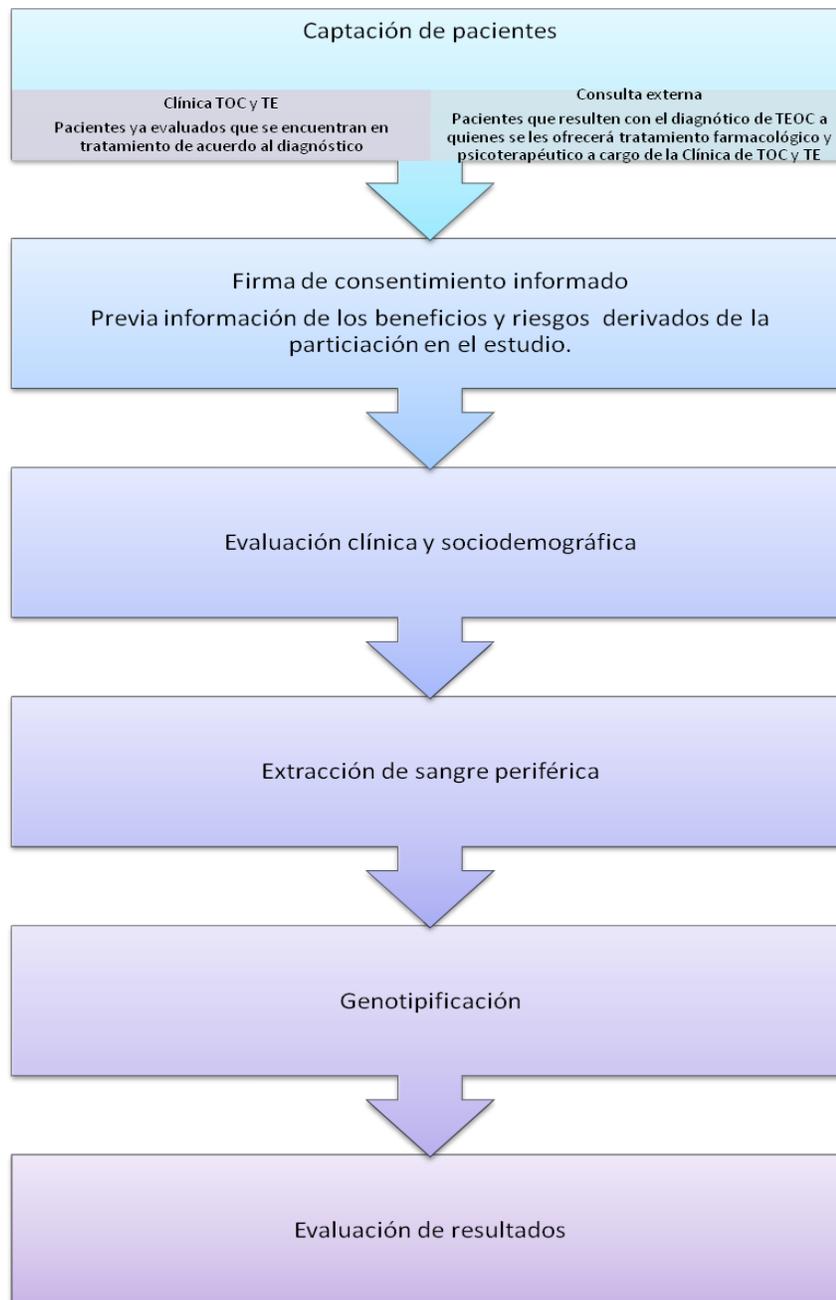


Figura 2. Procedimiento de reclutamiento de participantes.

## Evaluación clínica

<b>Tabla 2. Evaluación clínica</b>		
<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición</b>
<b>Síntomas depresivos</b>	Quasi-dimensional	Escala de Hamilton de depresión (Ham-D)
<b>Síntomas depresivos</b>	Quasi-dimensional	Escala de depresión Montgomery-Åsberg (MADRS)
<b>Funcionamiento</b>	Quasi-dimensional	Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento
<b>Gravedad de la enfermedad</b>	Ordinal	Escala de Impresión Clínica Global
Grupo Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)		
<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición</b>
<b>Tipo de síntomas obsesivo-compulsivos (SOC)</b>	Categoría	Lista de verificación de síntomas de obsesivo-compulsivos de Yale-Brown (Y-BOCS-CL)
<b>Gravedad de SOCs</b>	Quasi-dimensional	Subescala de gravedad de síntomas obsesivo-compulsivos de Yale-Brown (Y-BOCS-S)
<b>Insight</b>	Quasi-dimensional	Escala de evaluación de creencias de Brown (BABS)*
Grupo Trastorno dismórfico corporal (TDC)		
<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición</b>
<b>Gravedad de los síntomas</b>	Quasi-dimensional	Y-BOCS Modificada para TDC (Y-BOCS-TDC)*
<b>Insight</b>	Quasi-dimensional	Escala de evaluación de creencias de Brown (BABS)*
Grupo Tricotilomanía (TTM)		
<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición</b>
<b>Gravedad del arrancamiento</b>	Quasi-dimensional	Escala de arrancamiento de cabello/vello del Hospital General de Massachusetts (HGM)*
* En proceso de validación para nuestra población por el Grupo de Investigación de la Clínica de TOC y TE del INPRFM.		

### 1. ESCALA DE HAMILTON DE DEPRESIÓN (HAM-D)

Esta escala consta de 17 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad de los síntomas depresivos. Cuando se desarrolló, se describió una correlación entre dos evaluadores de 0.84, con tendencia a su crecimiento al incrementar el número de evaluadores.<sup>81</sup> Esta escala se encuentra adaptada al idioma español, en cuya validación se encontró una correlación altamente significativa ( $r = 0.82$ ;  $P < 0.001$ ), sensibilidad al cambio buena, consistencia interevaluador  $r=0.99$  y alpha de Cronbach de 0.72.<sup>82</sup>

## 2. ESCALA DE DEPRESIÓN DE MONTGOMERY-ÅSBERG (MADRS)

Esta escala consta de diez ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad de la depresión, obteniéndose una puntuación de 0 a 60 puntos. Se considera una escala corta que provee una sensibilidad y estimación adecuada del cambio. La correlación entre la Escala de Hamilton para depresión y la MADRS es adecuada ( $r=0.70$ ) y ofrece la ventaja de no evaluar síntomas de ansiedad.<sup>83</sup>

## 3. ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL

Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal, ya que consta de dos subescalas. Para motivos de este estudio, sólo se evaluará la gravedad del cuadro clínico basal, que es una de las dos subescalas y consta de un único ítem que valora la gravedad utilizando una escala Likert de ocho valores que van desde 0 (no evaluado) a siete (entre los pacientes más extremadamente enfermos). Emplearemos la versión heteroaplicada, en la que el clínico, basándose en su experiencia clínica, puntúa la gravedad observada en el paciente.<sup>84</sup>

## 4. ESCALA DE YALE-BROWN PARA TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIONES DE (Y-BOCS).

La Y-BOCS es una escala diseñada para evaluar la gravedad de los síntomas del TOC sin que influya el número de obsesiones o compulsiones que presente

el paciente. Consta de 19 ítems, de los cuales, los nueve últimos proporcionan información útil para el clínico, pero son los diez primeros los que se suman para obtener la puntuación total de gravedad (rango de 0 a 40) con base en las dimensiones de tiempo, interferencia, malestar asociado, resistencia y control de los síntomas; los cinco primeros ítems corresponden a la gravedad de obsesiones (subescala de obsesiones) y los ítems seis a diez a la gravedad de las compulsiones (subescala de compulsiones). Hasta la fecha es el instrumento más ampliamente utilizado para la evaluación de la gravedad del TOC ya que ha mostrado tener una fuerte consistencia interevaluador y ser un instrumento altamente homogéneo (coeficiente alfa de Cronbach promedio de 0.89,  $p < 0.001$ ).<sup>85</sup> Por otro lado, ha mostrado ser un instrumento confiable y válido para la evaluación de la gravedad de las obsesiones y compulsiones, así como sensible al cambio en su gravedad.<sup>86</sup>

La escala se encuentra traducida al español y adaptada para ser utilizada con nuestra población, reportándose una correlación interevaluador media total de 0.88 y alfa de Cronbach media de 0.85, por lo que la consistencia y homogeneidad de esta versión es muy similar a la reportada por Goodman y col. (1989).

Previo a la aplicación de esta escala, debe aplicarse la Lista de Verificación de Síntomas Obsesivo-Compulsivos de Yale-Brown (Y-BOCS-CL) en la que se incluyen 50 tipos de obsesiones y compulsiones divididos en 15 categorías mayores de acuerdo a la expresión de la conducta o contenido temático que

desarrollaron los autores a partir de su experiencia clínica y el material contenido en otros inventarios de síntomas.<sup>85</sup>

#### 5. ESCALA DE EVALUACIÓN DE CREENCIAS DE BROWN (BABS)

Ésta es una escala semiestructurada que consiste en siete ítems aplicada por un clínico que fue diseñada para evaluar las creencias en una amplia gama de trastornos psiquiátricos. Para aplicar esta escala, debe identificarse la creencia dominante (obsesión, inquietud, idea, preocupación o delirio) que ha presentado el paciente durante la última semana. En cuanto a las propiedades psicométricas del instrumento, se reportó una alfa de Cronbach de 0.87, la correlación intraclase test-retest promedio fue de 0.95. En el análisis factorial se identificó un solo factor que explica el 56% de la varianza.<sup>88</sup> Actualmente, este instrumento se encuentra traducido al español y en proceso de adaptación para su uso en pacientes mexicanos en la Clínica de TOC y TE del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

#### 6. Y-BOCS MODIFICADA PARA TDC (Y-BOCS-TDC)

Se trata de una escala modificada de la Y-BOCS que consta de 12 ítems que tiene como principales ventajas que es breve, fácilmente administrada por el clínico (particularmente si está familiarizado con Y-BOCS) y ha mostrado tener propiedades psicométricas adecuadas: coeficiente alfa de Cronbach de 0.80, confiabilidad test-retest  $r=0.88$ . Asimismo, la validez convergente y divergente

son adecuadas y es sensible al cambio.<sup>89</sup> Esta escala ha sido traducida al español y se encuentra en proceso de adaptación por el equipo de la Clínica de TOC y TE del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Para motivos de este estudio, sólo se considerarán en la puntuación los diez primeros ítems.

#### 7. ESCALA DE ARRANCAMIENTO DE CABELLO/VELLO DEL HOSPITAL GENERAL DE MASSACHUSETTS

Esta escala fue desarrollada en 1995 con base en la Escala de Yale-Brown para TOC al no contarse con un instrumento universalmente aceptado para la evaluación de la gravedad y evolución de los síntomas de TTM. La escala está conformada por siete ítems con un coeficiente alfa de 0.89, explica el 93% de la varianza, válida para la evaluación del cambio en los síntomas con una consistencia test-retest de 0.97 ( $p < 0.001$ ). Actualmente es la escala más utilizada para la evaluación de la gravedad y evolución del arrancamiento de cabello/vello,<sup>90,91</sup> ha sido traducida al español y se encuentra en proceso de adaptación por el equipo de la Clínica de TOC y TE del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz., versión que cuenta con diez ítems, cinco que evalúan la gravedad del impulso por arrancarse el cabello y cinco que evalúan la gravedad del arrancamiento.

## *Análisis genético*

La genotipificación de los genes SLC6A4 y 5HT1D $\beta$  fue por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional; los genotipos de los genes SLC1A1 y BDNF se obtuvieron mediante PCR en tiempo real (RT-PCR).

La genotipificación con RT-PCR se realizó mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción fue de 7  $\mu$ L y contuvo las siguientes condiciones de reacción: 20 ng ADN genómico, 2.5  $\mu$ L de TaqMan Master Mix, y 0.125  $\mu$ L de 20x de las sondas "Assay made to order". La amplificación se llevó a cabo con el equipo 7500 *real time PCR system with SDS v2.1 software* (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada variante analizada.

El polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4 se realizó mediante PCR en un volumen de reacción de 12.5  $\mu$ L conteniendo 6.25  $\mu$ L de KAPAHiFi HotStart REady Mix, 0.25 $\mu$ M de cada primer (*sense*: 5-GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y *antisense*: 5'GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC) de acuerdo a lo descrito por Heils *et al* (1996) y 100 ng de ADN genómico. El método consiste de un paso inicial de desnaturalización de 4 minutos a 95°C, seguido por 25 ciclos constituidos por 20 s a 98°C, 15 s a 65°C y 15 s a 72°C con un paso final de 4 min. a 72°C. Los productos de PCR fueron separados en geles

Metaphor/agarose 1:1 al 1.5% y visualizados con luz UV después de su tinción con bromuro de etidio.

Por último, el análisis del polimorfismo rs6296 del gen 5HT1D $\beta$  se realizó con los primers: *sense* (5'-CGTCGGACATCACTTGTTG-3') y *antisense* (5'-TGGAACCAGCAGGCATCTT-3'). La reacción de PCR se llevó a cabo en un volumen de 12.5  $\mu$ L conteniendo 6.25  $\mu$ L de KAPAHiFi HotStart REady Mix, 0.25  $\mu$ M de cada primer y 100 ng de ADN genómico. Las condiciones de amplificación fueron las siguientes: 5 min. de desnaturalización a 94°C, seguido de 36 ciclos constituidos por 1 min a 94°C, 1 min a 65°C y 1 min a 72°C, con un paso final de 10 min a 72°C. Los productos de PCR fueron resueltos en geles al 1% de agarosa teñidos con bromuro de etilo y visualizados en luz UV. Posteriormente se realizó un proceso de digestión de 20 horas de duración con 0.1  $\mu$ L de enzima Hinc II, 1  $\mu$ L de Buffer 3, 0.1  $\mu$ L de BAS y 5 $\mu$ L del producto de PCR, para ser finalmente resuelto en geles al 2.5% de Metaphor/agarose 1:1, teñidos con bromuro de etilo y visualizados en luz UV.

### *Análisis de los resultados*

El análisis se realizó por medio de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas; medias y desviaciones estándar para las variables dimensionales y ordinales. La comparación entre los diferentes grupos se llevó a cabo mediante la prueba Chi cuadrada, en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3, y

ANOVAS en SPSS versión 19.1. El análisis de frecuencias de alelos y genotipos se llevó a cabo con el programa EPIDAT versión 3.1.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Este estudio fue considerado como una Investigación con riesgo mínimo ya que constó de una evaluación clínica y toma de muestra de sangre por medio de procedimiento convencional para todos los grupos diagnósticos.

En lo que respecta a la confidencialidad de la información, a cada paciente que aceptó participar se le asignó un folio de protocolo; asimismo, las muestras de material genético se identificaron por medio de un número de identificación, por lo que los nombres y datos generales obtenidos sólo son del conocimiento del investigador principal y no aparece en reporte alguno generado por este estudio.

Los beneficios derivados de la participación de los pacientes fueron una evaluación psiquiátrica clínica completa que incluyó la búsqueda propositiva de TEOC y otros trastornos, así como atención y tratamiento farmacológico y psicoterapéutico especializado de los trastornos identificados.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz el 24 de septiembre de 2012.

## **ORGANIZACIÓN**

### *Recursos humanos y materiales*

La elaboración de la base de datos, las pruebas genéticas y el análisis de los resultados se llevó a cabo por el investigador principal. La evaluación clínica en la que se obtuvieron los datos demográficos, clínicos y clinimétricos se realizó por el investigador principal y por los psiquiatras adscritos a la Clínica de TOC y Trastornos del Espectro.

La obtención de la muestra sanguínea, extracción de ADN y los experimentos para obtener los genotipos de las variables clínicas estuvo a cargo del personal del Departamento de Genética Psiquiátrica (actualmente Departamento de Farmacogenética) y el investigador principal.

El material requerido para llevar a cabo estos procesos fue proporcionado por el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón De la Fuente Muñiz.

### *Evaluación de costos*

Se utilizaron impresiones y fotocopias para integrar los expedientes de investigación, costos que fueron cubiertos por el investigador. Los reactivos y equipo necesarios para la genotipificación fueron proporcionados por el

Departamento de Genética (actual Departameto de Farmacogenética) del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón De la Fuente Muñiz, con apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México como parte del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas.

## PARTE III

### RESULTADOS

#### *Características demográficas de la muestra*

Se incluyó un total de 164 pacientes, 104 con diagnóstico principal de TOC, 40 pacientes con diagnóstico principal de TDC y 20 pacientes con diagnóstico principal de TTM. Del total de la muestra, el 53% fueron mujeres (55 pacientes). En la tabla 4 se presentan los datos demográficos de los 164 pacientes de acuerdo al grupo diagnóstico.

Variables	TOC			TDC			TTM		
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
<b>n</b>	104	49 (47%)	55 (53%)	40	28 (70%)	12 (30%)	20	1 (5%)	19 (95%)
<b>Edad años (DE)</b>	30.4 (11.3)	28.2 (11.1)	32.3 (11.2)	26.6 (9.4)	25.9 (9.7)	28.4 (8.9)	30.2 (9.4)	54 (--)	28.9 (7.8)
<b>Escolaridad años (DE)</b>	12 (3.3)	12.3 (3.0)	11.6 (3.5)	11.8 (2.8)	11.6 (2.9)	12.3 (2.8)	13.3 (2.9)	16 (--)	13.2 (2.9)
<b>Con ocupación n</b>	15* (58%)	6 (60%)	9 (56%)	26 (65%)	15 (54%)	11 (92%)	15 (75%)	1 (100%)	14 (74%)
<b>Con pareja n</b>	43 (41%)	17 (35%)	26 (47%)	13 (33%)	6 (21%)	7 (58%)	12 (60%)	1 (100%)	11 (58%)

\*Información obtenida para 26 pacientes.  
TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TDC, trastorno dismórfico corporal; TTM tricotilomanía; DE, desviación estándar.

Al realizar el análisis estadístico por medio de ANOVAs, no se encontraron diferencias significativas entre la edad de los participantes y entre los años de escolaridad por grupo diagnóstico ( $F=1.85$  y  $F=1.79$ , respectivamente). En cuanto a las variables categóricas, encontramos una diferencia significativa en la distribución de hombres y mujeres por diagnóstico ( $\chi^2=22.61$ ,  $gl=2$ ,  $p=0.00001$ ), pero

no en las variables de ocupación ( $\chi^2=1.49$ ,  $gl=2$ ,  $p=0.474$ ) y pareja ( $\chi^2=4.16$ ,  $gl=2$ ,  $p=0.125$ ).

### *Características clínicas de la muestra*

La edad promedio de inicio de los síntomas en el grupo de pacientes con TOC fue de  $20.2 \pm 9.9$  años (rango de 5 a 52 años), mientras que en el grupo de pacientes con TDC fue de  $15.9 \pm 6.9$  años (rango de 5 a 43 años) y en el grupo de pacientes con TTM fue de  $15.7 \pm 6.1$  (rango de 7 a 34 años), siendo menor para los pacientes con TDC y TTM con un valor de  $F=4.62$  y significancia de 0.011.

Como se mencionó previamente, para la evaluación de gravedad de la enfermedad se emplearon los instrumentos clinimétricos específicos para cada diagnóstico; sin embargo, los tres instrumentos se evaluaron sobre una puntuación máxima de 40 puntos, de los cuales 20 puntos correspondían a la evaluación de los síntomas cognitivos (impulso por arrancarse cabello o vello en el caso de los pacientes con TTM) y 20 puntos para la evaluación de los síntomas conductuales. De esta forma encontramos que el grupo de pacientes con TOC presentó una gravedad global promedio de los síntomas de  $26.2 \pm 7.8$  puntos ( $13.4 \pm 3.9$  para los síntomas cognitivos y  $12.8 \pm 4.6$  para los síntomas conductuales), el grupo de pacientes con TDC  $27.2 \pm 6.0$  ( $13.9 \pm 3.4$  para los síntomas cognitivos y  $13.3 \pm 3.3$  para los síntomas conductuales) y el grupo de pacientes con TTM  $21.4 \pm 7.2$  ( $10.6 \pm 4.4$  para los impulsos por arrancarse el cabello o vello y  $10.8 \pm 3.6$  para los síntomas conductuales). En la tabla 5 se muestra que tanto la gravedad global, como la

gravedad de los síntomas cognitivos, mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $F=4.43$ , sig. 0.13, y  $F=5.19$ , sig. 0.007, respectivamente).

El *insight* fue evaluado únicamente en los pacientes con TOC y con TDC, encontrando que la puntuación promedio en la escala de BABS para los pacientes con TOC fue de  $4.3 \pm 5.3$  ( $2.9 \pm 2.9$  para hombres y  $5.2 \pm 6.4$  para las mujeres), mientras que los pacientes con TDC presentaron una puntuación promedio de  $16.5 \pm 5.4$  ( $15.6 \pm 5.7$  en los hombres y  $18.5 \pm 4.0$  en las mujeres).

<b>Tabla 5. Características clínicas de los 164 pacientes.</b>					
<b>Variables</b>	<b>TOC</b>	<b>TDC</b>	<b>TTM</b>	<b>F</b>	<b>Sig.</b>
<b>N</b>	104	40	20		
<b>Edad de inicio (años)</b>	$20.2 \pm 9.9$	$15.9 \pm 6.9$	$15.7 \pm 6.1$	4.62	<b>0.011</b>
<b>Gravedad de los síntomas</b>					
<b>Global</b>	$26.2 \pm 7.8$	$27.2 \pm 6.0$	$21.4 \pm 7.2$	4.43	<b>0.013</b>
<b>Síntomas cognitivos</b>	$13.4 \pm 3.9$	$13.9 \pm 3.4$	$10.6 \pm 4.4$	5.19	<b>0.007</b>
<b>Síntomas conductuales</b>	$12.8 \pm 4.6$	$13.3 \pm 3.3$	$10.8 \pm 3.6$	2.41	0.093
<b>ICG</b>	$4.5 \pm 1.1$	$4.9 \pm 1.1$	$4.6 \pm 0.8$	1.77	0.174
<b>Insight</b>					
<b>BABS</b>	$4.3 \pm 5.3^1$	$16.5 \pm 5.4$	--	79.66	<b>0.000</b>
<b>Síntomas depresivos</b>					
<b>MADRS</b>	$17.1 \pm 11.2^1$	$20.6 \pm 12.4$	$17.7 \pm 8.3$	0.866	0.424
<b>Funcionamiento</b>					
<b>FAST</b>	$31.3 \pm 4.8^2$	$35.9 \pm 14.0$	$25.3 \pm 14.5$	3.50	<b>0.035</b>

<sup>1</sup>Datos obtenidos para 25 pacientes; <sup>2</sup>Datos obtenidos para 24 pacientes.

La evaluación de síntomas depresivos mostró que los pacientes con TDC tienen una gravedad mayor de dichos síntomas con una puntuación promedio de  $20.6 \pm 12.4$  en la escala de MADRS, siendo la puntuación aún mayor para los pacientes de género masculino ( $21.8 \pm 13.0$ ) que para las mujeres ( $17.8 \pm 1.1$ ). En los pacientes con TTM encontramos una gravedad de  $17.7 \pm 8.2$  ( $18.3 \pm 8.0$  en las mujeres y una puntuación de 6 en el único paciente del género masculino),

mientras que en los pacientes con TOC la puntuación promedio fue de  $17.1 \pm 11.2$  ( $15.7 \pm 8.2$  para mujeres y  $18.0 \pm 13.0$  para hombres).

Como se puede ver en la tabla 5, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de inicio, gravedad global de los síntomas, gravedad de síntomas cognitivos, en el *insight* y en la puntuación en FAST.

### *Análisis genético*

#### *Estandarización de las metodologías y análisis de las regiones del gen BDNF*

El análisis de las dos regiones del gen BDNF se obtuvo por medio del método de discriminación alélica con sondas TaqMan, utilizando el software de detección de secuencias 7500 System SDS Software. Para la variante rs6265, ubicada en el exón 9 del gen y la variante rs1519480, ubicada en el UTR 3' del gen, se genotipificó un total de 164 sujetos (104 con diagnóstico de TOC, 40 con diagnóstico de TDC y 20 con diagnóstico de TTM).

En la figura 3 se muestra una gráfica del análisis de distribución alélica de esta variante en la muestra analizada, en la que se pueden observar representado por rombos los sujetos homocigotos para el alelo A (alelo Y; Met/Met), como triángulos se observan los sujetos heterocigotos (ambos alelos; Val/Met) y por último, como un círculo se representa a los sujetos homocigotos para el alelo G (alelo X; Val/Val).

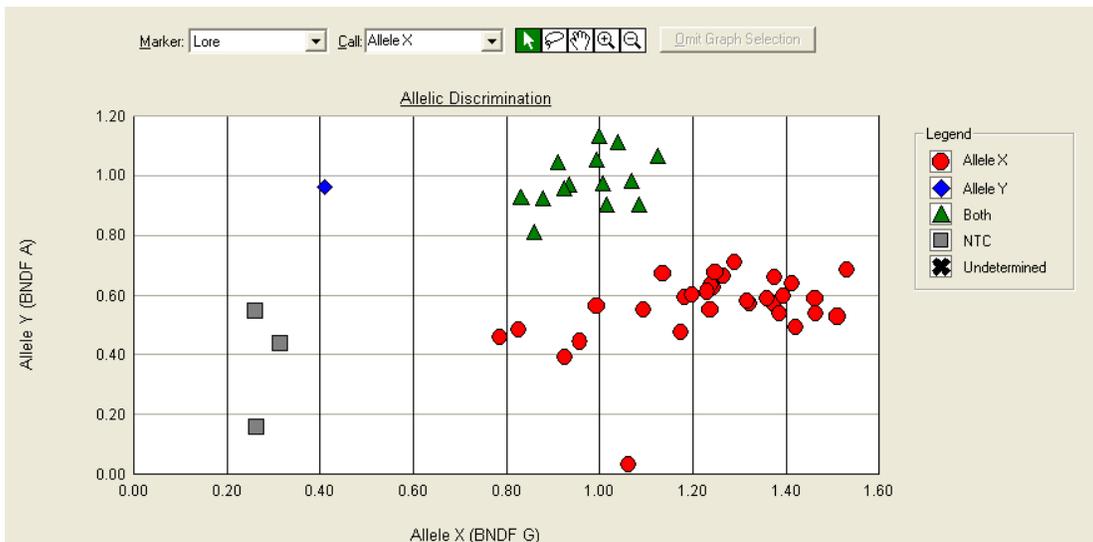


Figura 3. Discriminación alélica por PCR en tiempo real de la variante rs6265 del gen BDNF.

En la figura 4 se muestra un ejemplo del análisis de distribución alélica de esta variante en nuestra muestra. Representado por rombos se observan los sujetos homocigotos para el alelo T (alelo Y; TT), como triángulos se observan los sujetos heterocigotos (ambos alelos; TC) y por último, como círculos, se representan a los homocigotos para el alelo C (alelo X; CC).

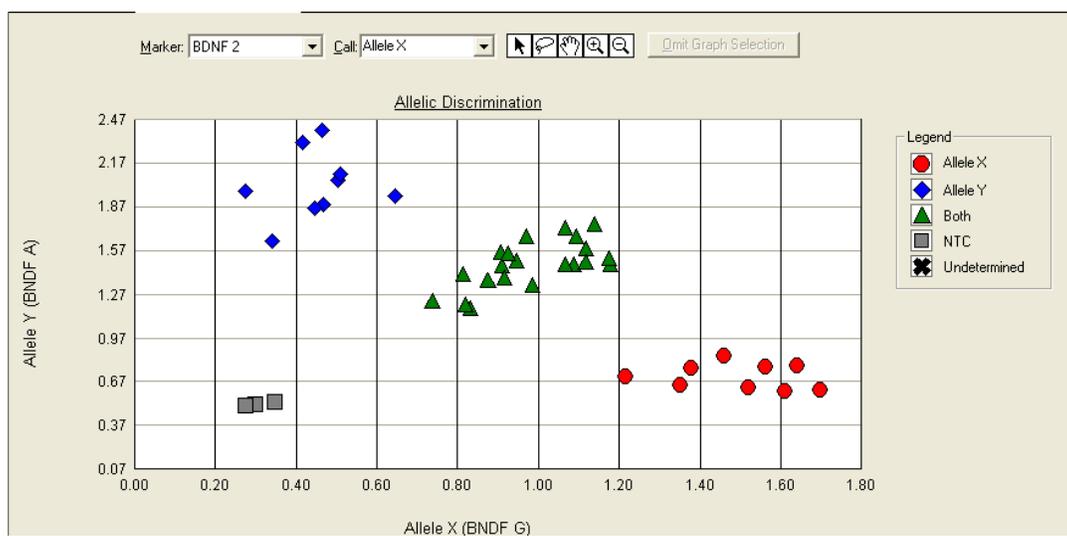


Figura 4. Discriminación alélica por PCR en tiempo real de la variante rs1519480 del gen BDNF.

### *Estandarización de las metodologías y análisis de las regiones del gen SLC1A1*

El análisis de la variante rs301430, ubicada en la posición 4576680 del cromosoma 9, gen SLC1A1, se realizó asimismo por medio del método de discriminación alélica con sondas TaqMan en los 164 sujetos incluidos en el estudio. En la figura 5 se muestra un ejemplo del análisis de distribución alélica de esta variante en nuestra muestra. Representado por rombos se observan los sujetos homocigotos para el alelo T (alelo Y; TT), como triángulos se observan los sujetos heterocigotos (ambos alelos; TC) y por último, como círculos, se representan a los homocigotos para el alelo C (alelo X; CC).

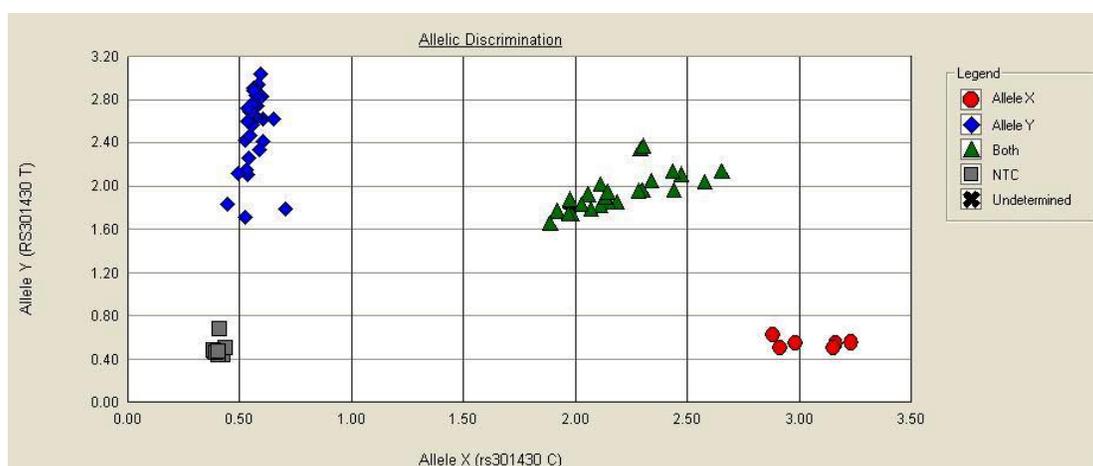


Figura 5. Discriminación alélica por PCR en tiempo real del la variante rs301430 del gen SLC1A1.

### *Estandarización de las metodologías y análisis de las regiones del gen SLC6A4*

El polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4, localizado en el cromosoma 17q12, se realizó mediante PCR convencional en 163 participantes (103 con diagnóstico de TOC, 40 con diagnóstico de TDC y 20 con diagnóstico de TTM). Ya que este polimorfismo consiste en la inserción (alelo "L") o deleción (alelo "S") de 44 pares de bases, puede visualizarse con luz UV que el alelo "S" alcanza una distancia

mayor que el alelo "L" al separar los productos de la PCR en el gel Metaphor/agarose 1:1 al 1.5%, como se muestra en la figura 6, que corresponde a un ejemplo del análisis de distribución alélica en nuestra muestra. En esta figura, cada carril corresponde al resultado del experimento de un paciente; se observa una banda a 137 pb en el caso de los pacientes homocigotos SS, una banda a 181 pb en el caso de los pacientes homocigotos LL y las dos bandas en los pacientes heterocigotos SL.

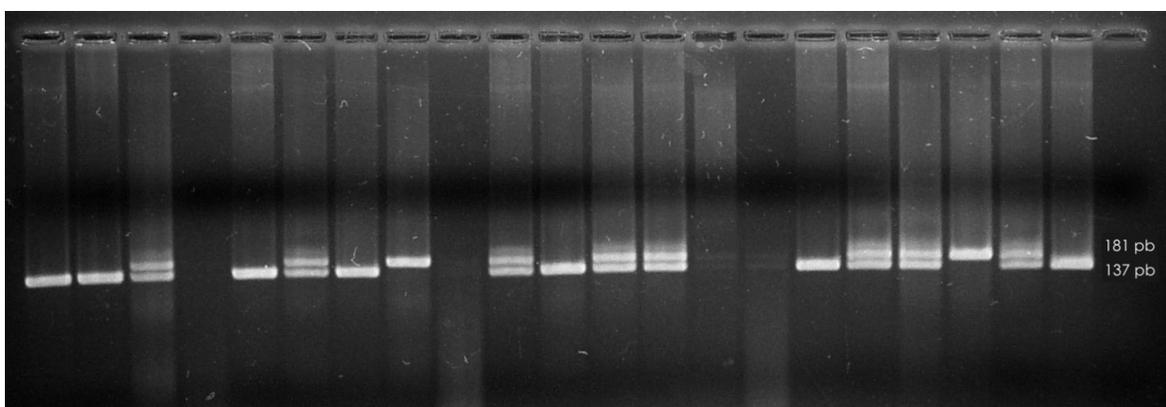


Figura 6. Visualización con luz UV de los productos de PCR convencional del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.

#### *Estandarización de las metodologías y análisis de las regiones del gen 5HT1D $\beta$*

Por último, el análisis del polimorfismo rs6296 del gen 5HT1D $\beta$  se realizó con los primers: *sense* (5'-CGTCGGACATCACTTGTTG-3') y *antisense* (5'-TGGAACCAGCAGGCATCTT-3') por medio de PCR convencional, cuyo producto fue sometido a un proceso de digestión y resuelto en geles al 2.5% de Metaphor/agarose 1:1 por visualización en luz UV, con lo que se obtuvo el genotipo y frecuencias de alelos para este polimorfismo en 101 pacientes con diagnóstico de TOC, 40 pacientes con diagnóstico de TDC y 17 pacientes con diagnóstico de TTM.

En la figura 7 puede observarse el resultado de los productos de la PCR en un experimento realizado en nuestra muestra, mientras que en la figura 8 puede observarse la visualización en luz UV al separar los productos tras el proceso de digestión. En esta última figura puede observarse que los sujetos que son homocigotos GG no presentaron digestión enzimática, por lo que se observa una banda a 460 pb; los homocigotos CC, por el contrario, muestran digestión a 180 pb y 280 pb, mientras que los heterocigotos GC muestran ambos casos ya que tienen un alelo G y un alelo C.

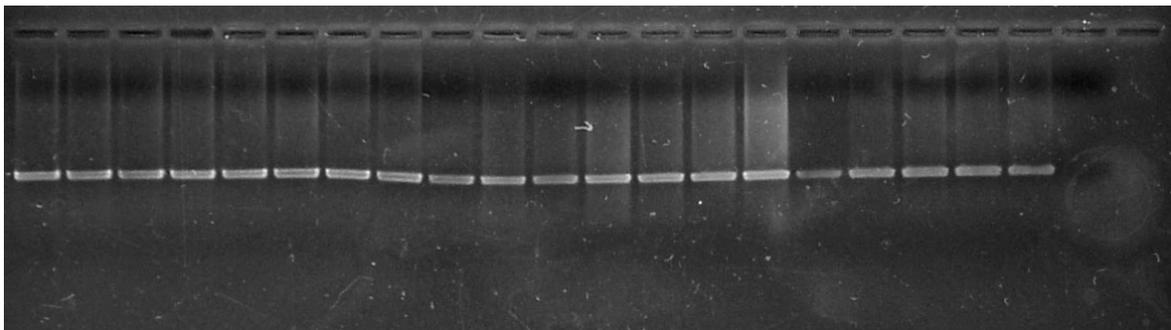


Figura 7. Visualización de los productos de PCR convencional de la variante rs6296 del gen 5HT1D $\beta$ .

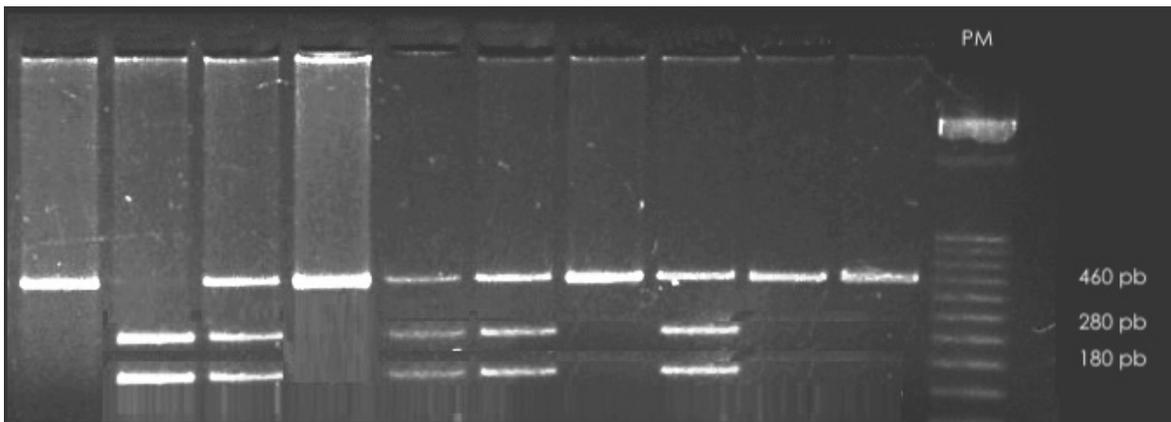


Figura 8. Visualización con luz UV de los productos de digestión enzimática de la variante rs6296 del gen 5HT1D $\beta$ .

### Análisis de frecuencias de genotipos y alelos en casos y controles

Para evaluar si la transmisión de alelos se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg, se hizo el análisis que se presenta en la tabla 6:

<b>Tabla 6. Análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg.</b>			
<b>Polimorfismo</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
<b>rs6265</b>	TOC	0.009	0.992
	TDC	0.105	0.745
	TTM	1.25	0.263
<b>rs1519480</b>	TOC	0.88	0.347
	TDC	2.51	0.112
	TTM	0.211	0.645
<b>rs301430</b>	TOC	1.25	0.263
	TDC	2.13	0.144
	TTM	0.125	0.722
<b>5-HTTLPR</b>	TOC	0.0009	0.975
	<b>TDC</b>	<b>5.51</b>	<b>0.019</b>
	TTM	0.82	0.365
<b>rs6296</b>	TOC	2.53	0.111
	TDC	0.098	0.753
	TTM	0.24	0.618

De acuerdo a este análisis, solo la transmisión de alelos del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4 para el grupo de pacientes con diagnóstico de TDC no se encuentra en equilibrio genético.

### Análisis de la variante rs6265 del gen BDNF

El análisis estadístico de la variante rs6265 no mostró diferencias significativas entre pacientes con TOC, pacientes con TDC y pacientes con TTM. Del mismo modo, el análisis de esta variable por género no mostró diferencias entre los tres grupos diagnósticos. En la tabla 7 se muestran los resultados del análisis estadístico.

rs6265	TOC			TDC			TTM			Población mexicana*
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	
<b>G/G</b>	78 (0.75)	39 (0.80)	39 (0.71)	30 (0.75)	21 (0.75)	9 (0.75)	12 (0.60)	1 (1.0)	11 (0.58)	162 (0.57)
<b>G/A</b>	24 (0.23)	10 (0.25)	14 (0.25)	9 (0.23)	6 (0.21)	3 (0.25)	8 (0.40)	0 (0.0)	8 (0.42)	99 (0.35)
<b>A/A</b>	2 (0.02)	0 (0.0)	2 (0.04)	1 (0.03)	1 (0.04)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (0.08)
<b>G</b>	180 (0.87)	88 (0.90)	92 (0.84)	69 (0.86)	48 (0.86)	21 (0.88)	32 (0.80)	2 (1.0)	30 (0.79)	423 (0.75)
<b>A</b>	28 (0.13)	10 (0.10)	18 (0.16)	11 (0.14)	8 (0.14)	3 (0.13)	8 (0.20)	0 (0.0)	8 (0.21)	143 (0.25)

TOC vs. TDC vs. TTM: Genotipo  $\chi^2=3.06$ , gl=4, p=0.547  
Alelos  $\chi^2=1.19$ , gl=2, p=0.549  
Hombres TOC vs. Hombres TDC vs. Hombres TTM: Genotipo  $\chi^2=2.11$ , gl=4, p=0.715  
Alelos  $\chi^2=0.84$ , gl=2, p=0.655  
Mujeres TOC vs. Mujeres TDC vs. Mujeres TTM: Genotipo  $\chi^2=2.98$ , gl=4, p=0.560  
Alelos  $\chi^2=0.82$ , gl=2, p=0.663  
\*Márquez y col. (2013).

### Análisis de la variante rs1519480 del gen BDNF

El análisis estadístico de la variante rs1519480 no mostró diferencias significativas entre pacientes con TOC, pacientes con TDC y pacientes con TTM. El análisis por género tampoco mostró diferencias significativas entre la frecuencia de los genotipos y alelos de esta variante y los tres grupos diagnósticos. En la tabla 8 se muestran los resultados del análisis estadístico.

Tabla 8. Frecuencias de genotipos y alelos por diagnóstico y por género de la variante rs1519480 del gen BDNF.										
rs1519480	TOC			TDC			TTM			Población mexicana*
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	
TT	32 (0.31)	16 (0.33)	16 (0.29)	7 (0.18)	5 (0.18)	2 (0.17)	5 (0.25)	0 (0.0)	5 (0.26)	25 (0.09)
TC	47 (0.35)	24 (0.49)	23 (0.42)	25 (0.63)	16 (0.57)	9 (0.75)	11 (0.55)	0 (0.0)	11 (0.58)	96 (0.34)
CC	25 (0.24)	9 (0.18)	16 (0.29)	8 (0.20)	7 (0.25)	1 (0.08)	4 (0.20)	1 (1.0)	3 (0.16)	162 (0.57)
T	111 (0.53)	56 (0.57)	55 (0.50)	39 (0.49)	26 (0.46)	13 (0.54)	21 (0.53)	0 (0.0)	21 (0.55)	146 (0.26)
C	97 (0.47)	42 (0.43)	55 (0.50)	41 (0.51)	30 (0.54)	11 (0.46)	19 (0.48)	2 (1.0)	17 (0.45)	420 (0.74)
TOC vs. TDC vs. TTM: Genotipo $\chi^2=3.99$ , gl=4, p=0.406 Alelos $\chi^2=0.49$ , gl=2, p=0.780 Hombres TOC vs. Hombres TDC vs. Hombres TTM: Genotipo $\chi^2=5.67$ , gl=4, p=0.224 Alelos $\chi^2=0.49$ , gl=2, p=0.780 Mujeres TOC vs. Mujeres TDC vs. Mujeres TTM: Genotipo $\chi^2=5.45$ , gl=4, p=0.243 Alelos $\chi^2=0.38$ , gl=2, p=0.827 *Márquez y col. (2013).										

#### Análisis de la variante rs301430 del gen SLC1A1

El análisis de las frecuencias de genotipo y alelo de la variante rs301430 no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC, el grupo de pacientes con diagnóstico de TDC y el grupo de pacientes con diagnóstico de TTM. El análisis por género de esta misma variante mostró una tendencia a la significancia estadística en la frecuencia de genotipos entre los hombres por grupo; sin embargo, al eliminar el grupo de pacientes con TTM que solo contaba con un sujeto, esta tendencia no se mantuvo ( $\chi^2=4.13$ , gl=2, p=0.126). En la tabla 9 se presentan los resultados.

**Tabla 9. Frecuencias de genotipos y alelos por diagnóstico y por género de la variante rs301430 del gen SLC1A1.**

rs301430	TOC			TDC			TTM			Población latina*
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	
<b>T</b>	46 (0.44)	22 (0.45)	24 (0.44)	19 (0.48)	14 (0.50)	5 (0.42)	7 (0.35)	0 (0.0)	7 (0.37)	24 (0.37)
<b>TC</b>	50 (0.48)	23 (0.47)	27 (0.49)	14 (0.35)	9 (0.32)	5 (0.42)	9 (0.45)	0 (0.0)	9 (0.47)	30 (0.47)
<b>CC</b>	8 (0.08)	4 (0.08)	4 (0.07)	7 (0.18)	5 (0.18)	2 (0.17)	4 (0.20)	1 (1.0)	3 (0.16)	10 (0.16)
<b>T</b>	142 (0.68)	67 (0.68)	75 (0.68)	52 (0.65)	37 (0.66)	15 (0.62)	23 (0.57)	0 (0.0)	23 (0.61)	78 (0.61)
<b>C</b>	66 (0.32)	31 (0.32)	35 (0.32)	28 (0.35)	19 (0.34)	9 (0.38)	17 (0.43)	2 (1.0)	15 (0.39)	50 (0.39)
TOC vs. TDC vs. TTM: Genotipo $\chi^2=5.38$ , gl=4, p=0.250 Alelos $\chi^2=1.80$ , gl=2, p=0.406 Hombres TOC vs. Hombres TDC vs. Hombres TTM: Genotipo $\chi^2=9.24$ , gl=4, p=0.055 Alelos $\chi^2=4.13$ , gl=2, p=0.126 Mujeres TOC vs. Mujeres TDC vs. Mujeres TTM: Genotipo $\chi^2=1.76$ , gl=4, p=0.779 Alelos $\chi^2=0.86$ , gl=2, p=0.650 * <a href="https://may2021.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?r=9:4576180-4577180;v=rs301430;vdb=variation;vf=728795911">https://may2021.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?r=9:4576180-4577180;v=rs301430;vdb=variation;vf=728795911</a>										

#### *Análisis del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4*

El análisis estadístico de las frecuencias de genotipo del polimorfismo 5-HTTLPR mostró diferencias entre el grupo de pacientes con diagnóstico de TOC, el grupo de pacientes con diagnóstico de TDC y el grupo de pacientes con diagnóstico de TTM para los hombres; sin embargo, al igual que con el análisis de la variante rs301430, al eliminar el grupo de TTM, en el que solo se encuentra un sujeto, la diferencia no se mantuvo ( $\chi^2=4.53$ , gl=2, p=0.103).

El análisis en la frecuencia de alelos para este polimorfismo no mostró diferencias estadísticamente significativas tanto en el análisis por grupos de diagnóstico, como por grupos de diagnóstico y por género, así como el análisis de la frecuencia de genotipos por grupos de diagnóstico y por grupos de diagnóstico y género. En la tabla 10 se presentan los resultados.

**Tabla 10. Frecuencias de genotipos y alelos por diagnóstico y por género del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.**

5-HTTLPR	TOC			TDC			TTM			Población mexicana*
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	
SS	38 (0.37)	18 (0.38)	20 (0.36)	9 (0.23)	5 (0.18)	4 (0.33)	10 (0.50)	0 (0.0)	10 (0.53)	101 (0.30)
SL	49 (0.48)	26 (0.54)	23 (0.42)	27 (0.68)	22 (0.79)	5 (0.42)	7 (0.35)	0 (0.0)	7 (0.37)	161 (0.48)
LL	16 (0.16)	4 (0.08)	12 (0.22)	4 (0.10)	1 (0.04)	3 (0.25)	3 (0.15)	1 (1.0)	2 (0.11)	75 (0.22)
S	125 (0.61)	62 (0.65)	63 (0.57)	45 (0.56)	32 (0.57)	13 (0.54)	27 (0.68)	0 (0.0)	27 (0.71)	363 (0.54)
L	81 (0.39)	34 (0.35)	47 (0.43)	35 (0.44)	24 (0.43)	11 (0.46)	13 (0.33)	2 (1.0)	11 (0.29)	311 (0.46)
TOC vs. TDC vs. TTM: Genotipo $\chi^2=7.19$ , gl=4, p=0.125 Alelos $\chi^2=1.42$ , gl=2, p=0.490 Hombres TOC vs. Hombres TDC vs. Hombres TTM: <b>Genotipo <math>\chi^2=16.47</math>, gl=4, p=0.002</b> Alelos $\chi^2=3.99$ , gl=2, p=0.135 Mujeres TOC vs. Mujeres TDC vs. Mujeres TTM: Genotipo $\chi^2=2.47$ , gl=4, p=0.685 Alelos $\chi^2=2.61$ , gl=2, p=0.270 *Departamento de Farmacogenética, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.										

#### *Análisis de la variante rs6296 del gen 5HT1D $\beta$*

El análisis de la frecuencia de genotipos y alelos de la variante rs6296 del gen 5HT1D $\beta$  no mostró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con diagnóstico de TOC, pacientes con diagnóstico de TDC y pacientes con diagnóstico de TTM. Al realizar este mismo análisis comparando sujetos del mismo género por grupo, tampoco encontramos diferencias. En la tabla 11 se muestran los resultados del análisis estadístico.

Tabla 11. Frecuencias de genotipos y alelos por diagnóstico y por género de la variante rs6296 del gen 5HT1Dβ.										
rs6269	TOC			TDC			TTM			Población latina*
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	
<b>GG</b>	35 (0.35)	18 (0.39)	17 (0.31)	18 (0.45)	13 (0.46)	5 (0.42)	6 (0.35)	1 (1.0)	5 (0.31)	6 (0.1)
<b>GC</b>	42 (0.41)	17 (0.37)	25 (0.45)	17 (0.42)	11 (0.39)	6 (0.50)	9 (0.53)	0 (0.0)	9 (0.56)	31 (0.48)
<b>CC</b>	24 (0.24)	11 (0.24)	13 (0.24)	5 (0.13)	4 (0.14)	1 (0.08)	2 (0.12)	0 (0.0)	2 (0.13)	27 (0.42)
<b>G</b>	112 (0.55)	53 (0.58)	59 (0.54)	53 (0.66)	37 (0.66)	16 (0.67)	21 (0.62)	2 (1.0)	19 (0.59)	43 (0.34)
<b>C</b>	90 (0.45)	39 (0.42)	51 (0.46)	27 (0.34)	19 (0.34)	8 (0.33)	13 (0.38)	0 (0.0)	13 (0.41)	85 (0.66)
<p>TOC vs. TDC vs. TTM: Genotipo <math>\chi^2=3.73</math>, gl=4, p=0.443  Alelos <math>\chi^2=2.89</math>, gl=2, p=0.235  Hombres TOC vs. Hombres TDC vs. Hombres TTM: Genotipo <math>\chi^2=2.41</math>, gl=4, p=0.660  Alelos <math>\chi^2=2.32</math>, gl=2, p=0.312  Mujeres TOC vs. Mujeres TDC vs. Mujeres TTM: Genotipo <math>\chi^2=2.33</math>, gl=4, p=0.673  Alelos <math>\chi^2=1.48</math>, gl=2, p=0.476</p> <p>*<a href="https://may2021.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?r=6:77462043-77463043;v=rs6296;vdb=variation;vf=167108628">https://may2021.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?r=6:77462043-77463043;v=rs6296;vdb=variation;vf=167108628</a></p>										

## **PARTE IV**

### **DISCUSIÓN**

El Trastorno obsesivo-compulsivo ha sido estudiado en nuestra población previamente desde un punto de vista genético y clínico desde hace varios años; sin embargo, su estudio suele ser como un trastorno individual y ante su reciente inclusión en un nuevo espectro de trastornos psiquiátricos surge la necesidad de estudiarlo también en comparación con otros diagnósticos. Por otro lado, los diagnósticos del llamado espectro obsesivo-compulsivo han sido escasamente estudiados en el mundo, pero en particular en pacientes mexicanos, por lo que un estudio en el que se compare a estos trastornos en población mexicana podría aportar al conocimiento que se tiene de estos trastornos con la finalidad de mejorar el estudio, diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes.

De esta forma, el presente estudio es el primero en evaluar, por lo que sabemos, al Trastorno obsesivo-compulsivo como parte de un espectro, abordándolo desde una perspectiva clínica y genética y comparándolo con dos miembros de dicho espectro, el Trastorno dismórfico corporal y la Tricotilomanía o trastorno de arrancarse el cabello.

En este estudio encontramos que aunque la edad de los pacientes con diagnóstico de TDC al momento de la entrevista es en promedio menor a la de

los pacientes con TOC y TTM, ésta no difiere de forma significativa entre los tres grupos.

En cuanto a la distribución de la muestra por género y por diagnóstico, encontramos que la proporción de hombres con diagnóstico de TOC es muy similar a la proporción de mujeres con este mismo diagnóstico; sin embargo, podemos ver que la mayor parte de los pacientes con el diagnóstico de TDC son del género masculino (70%), mientras que la gran mayoría de los pacientes incluidos en el grupo de TTM son mujeres (95%). Estos resultados difieren de lo descrito en otras muestras,<sup>35</sup> aunque la experiencia en la Clínica de TOC y TE del INPRFM es que acuden más los hombres con TDC a consulta que las mujeres con ese mismo diagnóstico, probablemente, porque es más frecuente que las mujeres acudan a buscar opciones como la cirugía plástica o servicios de dermatología cosmética, mientras que los hombres suelen buscar atención médica una vez que presentan comorbilidades, como los trastornos afectivos. Por otro lado, ocurre lo contrario en el caso de la TTM, en el que las mujeres tienen mayor dificultad para ocultar o justificar las áreas de alopecia secundarias al arrancamiento.

En cuanto a las variables de escolaridad, ocupación y pareja, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, por lo que los tres diagnósticos afectan igualmente a quienes los presentan para estas variables en la muestra estudiada.

Al analizar las variables clínicas, encontramos en primer lugar que la edad de inicio de los síntomas difiere significativamente ( $F=4.62$ , sig. 0.011) a expensas de

que la edad de inicio de los pacientes con TOC es mayor a la que presentan los pacientes con TTM y TDC. Si evaluamos más detenidamente esta variable, vemos que los rangos de la edad de inicio son muy grandes, particularmente para los pacientes con TOC; al comparar las medianas vemos que las medianas de los tres grupos para la edad de inicio es muy similar, siendo de 17 años para el grupo con diagnóstico de TOC, y 15 años para los pacientes con diagnóstico de TTM y TDC.

La gravedad de los síntomas también mostró diferencias significativas al compararla entre los tres grupos, indicando que la gravedad global de los síntomas de arrancamiento que presentaron los pacientes con TTM fue menor que la que presentaron los pacientes con TOC y TDC, siendo muy similar para estos dos últimos diagnósticos, pero ligeramente mayor para los pacientes con TDC. Esta gravedad parece estar dada por una diferencia estadísticamente significativa en la subescala de gravedad en los síntomas cognitivos (obsesiones, preocupación por la apariencia e impulso por arrancarse el pelo, respectivamente) ya que se observó una mayor puntuación en esta subescala para los pacientes con TDC y TOC. En la subescala de gravedad de los síntomas conductuales (compulsiones, disimular u ocultar el defecto y el arrancamiento de pelo) no mostró diferencias entre los tres grupos.

Es importante mencionar que solo la escala Y-BOCS se encuentra validada para su uso en nuestra población, mientras que la Y-BOCS-TDC y la MGH-HPS se encuentran en proceso de validación.

Llama la atención que al evaluar el *insight*, los pacientes con TDC presentaron una puntuación mucho mayor a la obtenida por los pacientes con TOC, lo cual se reflejó en una diferencias estadísticamente significativa ( $F=79.66$ , sig. 0.000). Con esta variable se evalúa la intensidad de la creencia del paciente y su capacidad para identificar las preocupaciones u obsesiones como síntomas. De esta forma, y de acuerdo a las características fenomenológicas de los dos diagnósticos estudiados, el resultado obtenido resulta congruente y similar a lo descrito para otras muestras.<sup>37</sup>

El funcionamiento global, evaluado a través de la FAST, resultó ser mejor para los pacientes con TTM, siendo congruente con la gravedad observada. Aunque los pacientes con TOC y TDC tuvieron un resultado en promedio muy similar, el funcionamiento de los pacientes con TDC fue menor que el de los pacientes con TOC, lo cual también ha sido descrito previamente.<sup>34,37</sup>

Los síntomas afectivos, evaluados a través de la MADRS, no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a las variables genéticas, debemos decir inicialmente que nuestra población se encuentra en equilibrio genético para todas las variables estudiadas, excepto para el grupo con diagnóstico de TDC en la transmisión de alelos del polimorfismo 5-HTTLPR, por lo que esos resultados deben tomarse con precaución y requiere que se estudie en una muestra más grande.

De las variables genéticas estudiadas, solo encontramos una tendencia a la diferencia estadística para el polimorfismo rs301430 del gen SLC1A1 y diferencia estadísticamente significativa para el polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4 en

hombres; sin embargo, en el grupo de hombres con TTM se encuentra únicamente un sujeto, por lo que repetimos el análisis eliminando a este grupo y la tendencia no se mantuvo, por lo que consideramos que se debe al número tan pequeño de participantes en el grupo y se requiere una muestra más grande para confirmar el resultado.

## **CONCLUSIONES**

1. La edad de inicio del trastorno de los pacientes con TOC fue estadísticamente mayor a la edad de inicio del trastorno en los pacientes con TDC y TTM.
2. El grupo de pacientes con TDC tiene una puntuación significativamente mayor en la BABS que los pacientes con TOC. El grupo de pacientes con TDC presentó una mayor puntuación en las dos subescalas de gravedad, así como un menor funcionamiento de acuerdo a la puntuación obtenida en la FAST, seguido por el grupo de TOC, mientras que los pacientes con TTM tuvieron puntuaciones menores en estas escalas, alcanzando la significancia estadística.
3. El TDC es una entidad nosológica más grave, reflejado en una mayor gravedad en los síntomas propios del padecimiento y un peor funcionamiento. No obstante, llama la atención que no aumenta la gravedad de los síntomas depresivos en esta muestra.
4. Las diferencias entre los grupos con respecto a la distribución por género y las variables clínicas son similares a las descritas por otros grupos de

investigación y son congruentes con las características propias de cada diagnóstico.

5. No existen diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de genotipos y alelos de los polimorfismos estudiados entre los tres grupos, lo que sugiere que los factores ambientales podrían jugar un rol importante en la diferenciación hacia uno u otro diagnóstico; sin embargo, aumentar el tamaño de muestra podría confirmar o rechazar esta observación.
6. Las similitudes entre estos tres grupos diagnósticos identificadas en este estudio (características sociodeográficas, clínicas y genéticas) apoyan que los diagnósticos aquí estudiados pertenecen a un mismo espectro, de acuerdo a lo propuesto por Hollander y Wong (1995).

## REFERENCIAS

1. Alino, L. J. J., & Miyar, M. V. (2008). DSM-IV-TR breviario: Criterios diagn3sticos (1st ed.). Harcourt Brace de Espana Sa. Pp 347.
2. Karno, M. (1988). The Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder in Five US Communities. *Archives of General Psychiatry*, 45(12), 1094. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360042006>
3. Weissman, M. M. (1998). Cross-National Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *CNS Spectrums*, 3(S1), 6–9. <https://doi.org/10.1017/s1092852900007136>
4. Torres, A. R., Prince, M. J., Bebbington, P. E., Bhugra, D., Brugha, T. S., Farrell, M., Jenkins, R., Lewis, G., Meltzer, H., & Singleton, N. (2006). Obsessive-Compulsive Disorder: Prevalence, Comorbidity, Impact, and Help-Seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1978–1985. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1978>
5. Caraveo-Anduaga, J.J. & Colmenares Bermúdez, E. (2004). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in Mexico City. *Salud Mental*, 27(2), 1-6.
6. Andr3s Perpiñ3, S., L3zaro Garc3a, L., Canalda Salhi, G., & Boget Llucci3, T. (2002). Aspectos neuropsicol3gicos del trastorno obsesivocompulsivo. *Revista de Neurolog3a*, 35(10), 959–963. <https://doi.org/10.33588/m.3510.2002117>
7. Grisham, J. R., Anderson, T. M., & Sachdev, P. S. (2008). Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(2), 107–116. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0789-0>
8. Jenike, M. A. (2004). Obsessive-Compulsive Disorder. *New England Journal of Medicine*, 350(3), 259–265. <https://doi.org/10.1056/nejmcp031002>
9. Yücel, M., Harrison, B. J., Wood, S. J., Fornito, A., Wellard, R. M., Pujol, J., Clarke, K., Phillips, M. L., Kyrios, M., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2007). Functional and Biochemical Alterations of the Medial Frontal Cortex in Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 64(8), 946. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.8.946>
10. Guehl, D., Benazzouz, A., Aouizerate, B., Cuny, E., Rotg3, J. Y., Rougier, A., Tignol, J., Bioulac, B., & Burbaud, P. (2008). Neuronal Correlates of Obsessions in the Caudate Nucleus. *Biological Psychiatry*, 63(6), 557–562. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.023>
11. Kathmann, N., Rupertseder, C., Hauke, W., & Zaudig, M. (2005). Implicit Sequence Learning in Obsessive-Compulsive Disorder: Further Support for the Fronto-Striatal Dysfunction Model. *Biological Psychiatry*, 58(3), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.045>

12. Rossi, S., Bartalini, S., Ulivelli, M., Mantovani, A., di Muro, A., Goracci, A., Castrogiovanni, P., Battistini, N., & Passero, S. (2005). Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 57(1), 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.023>
13. Hollander, E. & Wong, C.M. (1995). Obsessive-Compulsive Spectrum Disorder. *J Clin Psychiatry*, suppl 4, 56, 3-6.
14. Kim, S. J., & Kim, C. H. (2006). The Genetic Studies of Obsessive-Compulsive Disorder and Its Future Directions. *Yonsei Medical Journal*, 47(4), 443. <https://doi.org/10.3349/ymj.2006.47.4.443>
15. Pallanti, S., & Hollander, E. (2008). Obsessive-Compulsive Disorder Spectrum as a Scientific "Metaphor." *CNS Spectrums*, 13(S14), 6–15. <https://doi.org/10.1017/s1092852900026882>
16. Hollander, E., Kim, S., Khanna, S., & Pallanti, S. (2007). Obsessive-Compulsive Disorder and Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: Diagnostic and Dimensional Issues. *CNS Spectrums*, 12(S3), 5–13. <https://doi.org/10.1017/s1092852900002467>
17. Lochner, C., & Stein, D. J. (2006). Does work on obsessive-compulsive spectrum disorders contribute to understanding the heterogeneity of obsessive-compulsive disorder? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(3), 353–361. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.004>
18. McElroy, S.L., Phillips, K.A., Keck, P.E. (1994) Obsessive Compulsive Spectrum Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 suppl (10):33-51.
19. Bartz, J. A., & Hollander, E. (2006). Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(3), 338–352. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.003>
20. Bienvenu, O., Samuels, J. F., Riddle, M. A., Hoehn-Saric, R., Liang, K. Y., Cullen, B. A., Grados, M. A., & Nestadt, G. (2000). The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biological Psychiatry*, 48(4), 287–293. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00831-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00831-3)
21. Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M. A., Liang, K. Y., Bienvenu, O. J., Hoehn-Saric, R., Grados, M., & Cullen, B. (2001). The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety and affective disorders: results from the Johns Hopkins OCD Family Study. *Psychological Medicine*, 31(3), 481–487. <https://doi.org/10.1017/s0033291701003579>
22. Storch, E. A., Abramowitz, J., & Goodman, W. K. (2008). Where does obsessive-compulsive disorder belong in DSM-V? *Depression and Anxiety*, 25(4), 336–347. <https://doi.org/10.1002/da.20488>
23. Bienvenu, O. J., Samuels, J. F., Wuyek, L. A., Liang, K. Y., Wang, Y., Grados, M. A., Cullen, B. A., Riddle, M. A., Greenberg, B. D., Rasmussen, S. A., Fyer, A. J., Pinto, A.,

- Rauch, S. L., Pauls, D. L., McCracken, J. T., Piacentini, J., Murphy, D. L., Knowles, J. A., & Nestadt, G. (2011). Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder, and what, if any, are spectrum conditions? A family study perspective. *Psychological Medicine*, 42(1), 1–13. <https://doi.org/10.1017/s0033291711000742>
24. Hollander, E., Braun, A., & Simeon, D. (2008). Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. *Depression and Anxiety*, 25(4), 317–329. <https://doi.org/10.1002/da.20500>
25. Hollander, E., Kim, S., Braun, A., Simeon, D., & Zohar, J. (2009). Cross-cutting issues and future directions for the OCD spectrum. *Psychiatry Research*, 170(1), 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.07.015>
26. Stein, D. J., & Lochner, C. (2006). Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: a Multidimensional Approach. *Psychiatric Clinics of North America*, 29(2), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.015>
27. Lochner, C., Hemmings, S. M., Kinnear, C. J., Niehaus, D. J., Nel, D. G., Corfield, V. A., Moolman-Smook, J. C., Seedat, S., & Stein, D. J. (2005). Cluster analysis of obsessive-compulsive spectrum disorders in patients with obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic correlates. *Comprehensive Psychiatry*, 46(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2004.07.020>
28. Walkup, J. T., Ferrão, Y., Leckman, J. F., Stein, D. J., & Singer, H. (2010). Tic disorders: some key issues for DSM-V. *Depression and Anxiety*, 27(6), 600–610. <https://doi.org/10.1002/da.20711>
29. American Psychiatric Association & American Psychiatric Association. (2014). *Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5 / Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5*. Editorial Médica Panamericana.
30. Veale, D., & Singh, A. (2019). Understanding and treating body dysmorphic disorder. *Indian Journal of Psychiatry*, 61(7), 131. <https://doi.org/10.4103/psychiatry.indianjpsychiatry.528.18>
31. Phillips, K. A., Wilhelm, S., Koran, L. M., Didie, E. R., Fallon, B. A., Feusner, J., & Stein, D. J. (2010). Body dysmorphic disorder: some key issues for DSM-V. *Depression and Anxiety*, 27(6), 573–591. <https://doi.org/10.1002/da.20709>
32. Veale, D., & Neziroglu, F. (2010). *Body Dysmorphic Disorder*. Wiley. Pp 476.
33. Veale, D., Gledhill, L. J., Christodoulou, P., & Hodsoll, J. (2016). Body dysmorphic disorder in different settings: A systematic review and estimated weighted prevalence. *Body Image*, 18, 168–186. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2016.07.003>
34. Phillips, K. A., Menard, W., Fay, C., & Weisberg, R. (2005). Demographic Characteristics, Phenomenology, Comorbidity, and Family History in 200 Individuals With Body Dysmorphic Disorder. *Psychosomatics*, 46(4), 317–325. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.4.317>

35. Phillips, K. A., Menard, W., & Fay, C. (2006). Gender similarities and differences in 200 individuals with body dysmorphic disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 47(2), 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2005.07.002>
36. Feusner, J. D., Yaryura-Tobias, J., & Saxena, S. (2008). The pathophysiology of body dysmorphic disorder. *Body Image*, 5(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2007.11.002>
37. Phillips, K. A., Gunderson, C. G., Mallya, G., McElroy, S. L., & Carter, W. (1998). A Comparison Study of Body Dysmorphic Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59(11), 568–575. <https://doi.org/10.4088/jcp.v59n1102>
38. Stein, D. J., Grant, J. E., Franklin, M. E., Keuthen, N., Lochner, C., Singer, H. S., & Woods, D. W. (2010a). Trichotillomania (hair pulling disorder), skin picking disorder, and stereotypic movement disorder: toward DSM-V. *Depression and Anxiety*, 27(6), 611–626. <https://doi.org/10.1002/da.20700>
39. Duke, D. C., Keeley, M. L., Geffken, G. R., & Storch, E. A. (2010). Trichotillomania: A current review. *Clinical Psychology Review*, 30(2), 181–193. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.10.008>
40. Lochner, C., Stein, D. J., Woods, D., Pauls, D. L., Franklin, M. E., Loeke, E. H., & Keuthen, N. J. (2011). The validity of DSM-IV-TR criteria B and C of hair-pulling disorder (trichotillomania): Evidence from a clinical study. *Psychiatry Research*, 189(2), 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.07.022>
41. Christenson, G.A., Pyle, R.L. & Mitchell, J.E. (1991). Estimated lifetime prevalence of trichotillomania in college students. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 415-417.
42. Duke, D. C., Bodzin, D. K., Tavares, P., Geffken, G. R., & Storch, E. A. (2009). The phenomenology of hairpulling in a community sample. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(8), 1118–1125. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.07.015>
43. Hollander, E., & Stein, D. J. (2007). Trichotillomania en *Clinical Manual of Impulse-Control Disorders*. Van Haren Publishing. Pp. 149-173.
44. Mahjani, B., Klei, L., Mattheisen, M., Halvorsen, M. W., Reichenberg, A., Roeder, K., Pedersen, N. L., Boberg, J., de Schipper, E., Bulik, C. M., Landén, M., Fundín, B., Mataix-Cols, D., Sandin, S., Hultman, C. M., Crowley, J. J., Buxbaum, J. D., Rück, C., Devlin, B., & Grice, D. E. (2021). The Genetic Architecture of Obsessive-Compulsive Disorder: Contribution of Liability to OCD From Alleles Across the Frequency Spectrum. *American Journal of Psychiatry*. Published. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010101>
45. Urraca, N., Camarena, B., Gómez-Caudillo, L., Esmer, M., & Nicolini, H. (2004).  $\mu$  opioid receptor gene as a candidate for the study of obsessive compulsive disorder with and without tics. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 127B(1), 94–96. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20170>

46. Stewart, S. E., Yu, D., Scharf, J. M., Neale, B. M., Fagerness, J. A., Mathews, C. A., Arnold, P. D., Evans, P. D., Gamazon, E. R., Osiecki, L., McGrath, L., Haddad, S., Crane, J., Hezel, D., Illman, C., Mayerfeld, C., Konkashbaev, A., Liu, C., Pluzhnikov, A., . . . Pauls, D. L. (2012). Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(7), 788–798. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.85>
47. Lin, Z., & Madras, B. K. (2006). Human Genetics and Pharmacology of Neurotransmitter Transporters. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 175, 327–371. [https://doi.org/10.1007/3-540-29784-7\\_16](https://doi.org/10.1007/3-540-29784-7_16)
48. Gelernter, J., Pakstis, A., & Kidd, K. (1995). Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Human Genetics*, 95(6). <https://doi.org/10.1007/bf00209486>
49. Heils, A., Mössner, R., & Lesch, K. P. (1997). The human serotonin transporter gene polymorphism-basic research and clinical implications. *Journal of Neural Transmission*, 104(10), 1005–1014. <https://doi.org/10.1007/bf01273314>
50. Gelernter, J. (2014). SLC6A4 polymorphism, population genetics, and psychiatric traits. *Human Genetics*, 133(4), 459–461. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1412-2>
51. Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Sen, S., Dombrowski, P., Kelmendi, B., Coric, V., Pittenger, C., & Leckman, J. F. (2008). Association of the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive disorder: Systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(6), 850–858. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30699>
52. Lin, P. Y. (2007). Meta-analysis of the association of serotonin transporter gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(3), 683–689. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.12.024>
53. Nicolini, H., Arnold, P., Nestadt, G., Lanzagorta, N., & Kennedy, J. L. (2009). Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 170(1), 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.10.011>
54. Hamblin, M. W., Metcalf, M. A., McGuffin, R. W., & Karpells, S. (1992). Molecular cloning and functional characterization of a human 5-HT1B serotonin receptor: A homologue of the rat 5-HT1B receptor with 5-HT1D-like pharmacological specificity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 184(2), 752–759. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(92\)90654-4](https://doi.org/10.1016/0006-291x(92)90654-4)
55. Lappalainen, J., Dean, M., Charbonneau, L., Virkkunen, M., Linnoila, M., & Goldman, D. (1995). Mapping of the serotonin 5-HT1D $\beta$  autoreceptor gene on chromosome 6 and direct analysis for sequence variants. *American Journal of Medical Genetics*, 60(2), 157–161. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320600214>

56. Hemmings SM. (2006). Investigating the molecular aetiology of Obsessive-compulsive disorder (OCD) and clinically defined subsets of OCD. (Dissertation presented for the approval for the degree of Doctor of Philosophy).
57. Hall, D., Dhillia, A., Charalambous, A., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2003). Sequence Variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene Are Strongly Associated with Obsessive-Compulsive Disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 73(2), 370–376. <https://doi.org/10.1086/377003>
58. Márquez, L., Camarena, B., Hernández, S., Lóyzaga, C., Vargas, L., & Nicolini, H. (2013). Association study between BDNF gene variants and Mexican patients with obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1600–1605. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.08.001>
59. Arnold, P. D., Sicard, T., Burroughs, E., Richter, M. A., & Kennedy, J. L. (2006). Glutamate Transporter Gene SLC1A1 Associated With Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 769. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.769>
60. Dickel, D. E., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N. J., Wu, X., Fischer, D. J., van Etten-Lee, M., Himle, J. A., Leventhal, B. L., Cook, E. H., & Hanna, G. L. (2006). Association Testing of the Positional and Functional Candidate Gene SLC1A1/EAAC1 in Early-Onset Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 778. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.778>
61. Stewart, S. E., Fagerness, J. A., Platko, J., Smoller, J. W., Scharf, J. M., Illmann, C., Jenike, E., Chabane, N., Leboyer, M., Delorme, R., Jenike, M. A., & Pauls, D. L. (2007). Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144B(8), 1027–1033. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30533>
62. Wendland, J. R., Kruse, M. R., Cromer, K. C., & Murphy, D. L. (2007). A Large Case-Control Study of Common Functional SLC6A4 and BDNF Variants in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 32(12), 2543–2551. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301394>
63. Baer, L. (1994) Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 Suppl:18-23.
64. Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Manzo, P.A., Jenike, M.A., Baer, L. (1999). Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1409-16.
65. Vargas, L.A. (2004). Dimensión de los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo, su relación con las dimensiones del temperamento carácter y la respuesta a inhibidores de recaptura de serotonina. Tesis de especialidad (en Psiquiatría), UNAM, Pp 74.

66. International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OCGAS). Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 2018; 23(5):1181-1188.
67. Novak CE, Keuthen NJ, Stewart ES & Pauls DL. A twin concordance study of trichotillomania. *American Journal of Medical Genetics*, 2009;150:944-949.
68. Hemmings, S.M., Kinnear, C.J., Lochner, C., Seedat, S., Corfield, V.A., Moolman-Smook, J.C, Stein, D.J. (2006). Genetic correlates in trichotillomania – A case-control association study in the South African Caucasian population. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 43(2), 93-101.
69. Zuchner, S., Cuccaro, M. L., Tran-Viet, K. N., Cope, H., Krishnan, R. R., Pericak-Vance, M. A., Wright, H. H., & Ashley-Koch, A. (2006). SLITRK1 mutations in trichotillomania. *Molecular Psychiatry*, 11(10), 887. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001898>
70. Züchner, S., Wendland, J. R., Ashley-Koch, A. E., Collins, A. L., Tran-Viet, K. N., Quinn, K., Timpano, K. C., Cuccaro, M. L., Pericak-Vance, M. A., Steffens, D. C., Krishnan, K. R., Feng, G., & Murphy, D. L. (2008). Multiple rare SAPAP3 missense variants in trichotillomania and OCD. *Molecular Psychiatry*, 14(1), 6–9. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.83>
71. Monzani, B., Rijdsdijk, F., Iervolino, A. C., Anson, M., Cherkas, L., & Mataix-Cols, D. (2012). Evidence for a genetic overlap between body dysmorphic concerns and obsessive-compulsive symptoms in an adult female community twin sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4), 376–382. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32040>
72. Monzani, B., Rijdsdijk, F., Harris, J., & Mataix-Cols, D. (2014). The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Dimensional Representations of DSM-5 Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(2), 182. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3524>
73. Grünblatt, E. (2021). Genetics of OCD and Related Disorders; Searching for Shared Factors. *The Neurobiology and Treatment of OCD: Accelerating Progress*, 1–16. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2020\\_194](https://doi.org/10.1007/7854_2020_194)
74. Nicolini, H., Cruz, C., Camarena, B., Orozco, B., Kennedy, J.L., King, N., Weissbecker, K., de la Fuente, J.R., Sidenberg, D. (1996). DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 1, 461-5.
75. Camarena, B., Loyzaga, C., Aguilar, A., Weissbecker, K., & Nicolini, H. (2007). Association study between the dopamine receptor D4 gene and obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 17(6–7), 406–409. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.08.001>
76. Camarena, B., Rinetti, G., Cruz, C., Hernández, S., de la Fuente, J. R., & Nicolini, H. (2001). Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-

- compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4(03). <https://doi.org/10.1017/s1461145701002516>
77. Camarena, B., Aguilar, A., Loyzaga, C., & Nicolini, H. (2004). A family-based association study of the 5-HT-1D $\beta$  receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(1), 49–53. <https://doi.org/10.1017/s1461145703003869>
78. Cruz, C., Camarena, B., King, N., Páez, F., Sidenberg, D., de la Fuente, J. R., & Nicolini, H. (1997). Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neuroscience Letters*, 231(1), 1–4. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(97\)00523-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)00523-5)
79. Feinstein, A. R. (1985). *Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research* (2nd ed.). W B Saunders Co.
80. Gorodezky, C., Alaez, C., Vázquez-García, M. N., de la Rosa, G., Infante, E., Balladares, S., Toribio, R., Pérez-Luque, E., & Muñoz, L. (2001). The Genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Human Immunology*, 62(9), 979–991. [https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(01\)00296-8](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(01)00296-8)
81. Hamilton, M. (1960). A Rating Scale For Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
82. Ramos-Brieva, J., & Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for depression. *Journal of Psychiatric Research*, 22(1), 21–28. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(88\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(88)90024-6)
83. Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
84. Bobes, G. J., & Portilla, G. M. P. (2021). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica 7ed.+CD.* ergon.
85. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1006–1011. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007>
86. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1012–1016. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008>
87. Nicolini, H., Herrera, K., Páez, F., Sánchez de Carmona, M., Orozco, B., Lodeiro, G., De la Fuente, J.R. (1996). Traducción al español y confiabilidad de la Escala Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo. *Salud Mental*, 19(supl 3), 13-16.

88. Eisen, J. L., Phillips, K. A., Baer, L., Beer, D. A., Atala, K. D., & Rasmussen, S. A. (1998). The Brown Assessment of Beliefs Scale: Reliability and Validity. *American Journal of Psychiatry*, 155(1), 102–108. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.1.102>
89. Phillips, K.A., Hollander, E., Rasmussen, S.A., Aronowitz, B.R., DeCaria, C., Goodman, W.K. (1997). A Severity Rating Scale for Body Dysmorphic Disorder: development, reliability, and validity of a modified version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Psychopharmacology Bulletin*, 33(1), 17-22.
90. Keuthen, N. J., O'Sullivan, R. L., Ricciardi, J. N., Shera, D., Savage, C. R., Borgmann, A. S., Jenike, M. A., & Baer, L. (1995). The Massachusetts General Hospital (MGH) Hairpulling Scale: 1. Development and Factor Analyses. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 64(3–4), 141–145. <https://doi.org/10.1159/000289003>
91. O'Sullivan, R. L., Keuthen, N. J., Hayday, C. F., Ricciardi, J. N., Buttolph, L., Jeni, M. A., & Baer, L. (1995). The Massachusetts General Hospital (MGH) Hairpulling Scale: 2. Reliability and Validity. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 64(3–4), 146–148. <https://doi.org/10.1159/000289004>
92. Ensembl Project. (2021, May). Ensembl genome browser 104. Archive Ensemble. Retrieved December 1, 2021, from <https://may2021.archive.ensembl.org/index.html>