

Estudio del paciente obsesivo compulsivo en una muestra mexicana. Experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría

Humberto Nicolini**

José M. Mejía*

José Merino*

Manuel Sánchez de Carmona*

Summary

Twenty-seven patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) were studied at the Instituto Mexicano de Psiquiatría in Mexico City. This is the first OCD sample studied in Latin America. We found some interesting differences with respect to the reports in the international literature. There was a sex ratio difference and significant differences in the type of obsessions and compulsions displayed. Comorbidity data showed high frequencies of obsessive-compulsive personality disorder, depression, sexual abuse, suicidal attempts and neurological damage. The frequency of first degree relatives affected with OCD was higher than expected.

Resumen

Se estudiaron 27 pacientes con diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en el Instituto Mexicano de Psiquiatría. Este es el primer reporte de una muestra de pacientes con TOC en Latinoamérica. Encontramos diferencias interesantes con respecto a lo reportado en la literatura internacional. Se encontraron diferencias en cuanto a la proporción de los sexos afectados, y diferencias significativas en cuanto a los tipos de obsesiones y compulsiones. Los datos de comorbilidad mostraron elevadas frecuencias de trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad, depresión, abuso sexual, intentos suicidas y daño neurológico. También detectamos que la frecuencia de familiares de primer grado afectados con TOC es mayor de la que se esperaba.

Antecedentes

Epidemiología

El Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) se manifiesta como ideas persistentes, pensamientos e

impulsos experimentados como intrusivos y sin sentido, que aparecen de manera repetitiva (obsesiones), los cuales generan intenso malestar en el paciente. Estas ideas frecuentemente se acompañan de conductas que se ejecutan también de manera repetitiva (compulsiones), que son percibidas como no necesarias (cuando menos inicialmente), y que muchas veces el impulso para realizarlas resulta incontrolable.

Este padecimiento que anteriormente se pensaba que era raro (debido a que los pacientes raramente acuden a consulta), de acuerdo con los nuevos datos epidemiológicos de los Estados Unidos, se presume que presenta una prevalencia a lo largo de la vida del 2% al 3%, y una igual proporción hombre:mujer (37). Sin embargo, se ha señalado un pequeño incremento en la proporción de mujeres (66).

Bases biológicas

Anatomía e imagenología

La idea de que este padecimiento tenga una base neurobiológica se debe a varias evidencias. Primero: con frecuencia ha sido reportada la asociación del TOC con lesiones en el sistema nervioso central (traumatismos), o bien, con ciertas enfermedades como: epilepsia, encefalitis de Von Economo, parkinsonismo, postencefalitis, corea de Sydenham, síndrome de Meige, tics y la enfermedad de Gilles de la Tourette (13, 16, 29, 31, 43, 53, 60, 67).

Varias de estas entidades afectan los ganglios basales. Este hecho indicaría la probable localización anatómica de la alteración responsable de que se produzca el TOC. Los modelos animales, en los que las conductas exageradas de limpieza (en los perros, lamarse; en las aves, arrancarse las plumas y en los monos, la tricotilomanía) se han considerado hipotéticamente como probables modelos del TOC, pues aparte de la semejanza de las conductas, también responden favorablemente al tratamiento con clorimipramina (60).

* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, México D.F.

** Departamento de Genética Psiquiátrica, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México D.F., tel. 655-2811 ext. 140.

Solicitud de sobretiros: Dr. Humberto Nicolini.

La efectividad de la psicocirugía para aliviar a un 30 % de los pacientes con TOC resistentes al tratamiento farmacológico (en especial la cingulotomía y la leucotomía), habla también en favor de una localización neurológica del padecimiento (36).

Los estudios de imagenología han permitido hacer las anteriores observaciones sobre la localización anatómica. En las tomografías computarizadas de 10 pacientes con TOC, Luxenberg y cols (43) encontraron que el volumen del núcleo caudado se encontraba disminuido al compararlo con el de los controles. Por otro lado, utilizando la técnica de la tomografía por emisión de positrones (TEP), Baxter y cols (5) encontraron que los índices metabólicos (consumo de glucosa) de 14 pacientes con TOC, se encontraban significativamente aumentados en el giro orbital izquierdo, y bilateralmente en los núcleos caudados. El índice metabólico en el giro orbital izquierdo, relativo al del hemisferio ipsilateral, estuvo significativamente elevado al compararlo con los controles y con los sujetos con depresión mayor, y permaneció elevado aun en los casos con buena respuesta al tratamiento. El índice metabólico caudado-hemisférico se incrementó de manera bilateral y significativa de acuerdo con la respuesta a los tratamientos farmacológicos. Este incremento no se presentó en los pacientes que no respondieron. En otros estudios similares, revisados ampliamente por Villareal en 1991, se ha involucrado a otras estructuras del lóbulo frontal (corteza orbital anterior derecha e izquierda y corteza prefrontal), y de los ganglios basales (caudado y putamen) (67).

Bioquímica

La evidencia principal de las causas bioquímicas del padecimiento ha sido formulada con base en la acción neuroquímica de los medicamentos efectivos para reducir la sintomatología del TOC (historia muy similar a la de otras entidades psiquiátricas). Estos medicamentos (clorimipramina, fluoxetina y fluvoxamina) ejercen su acción principal a través de los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica bloqueando su recaptura (22,56). Se presume que este sistema está particularmente afectado debido a que otros antidepresivos con selectividad para los sistemas noradrenérgicos son ineficaces en el TOC (19,23), sin embargo, recientemente se indicó que (30) utilizando clonidina (agonista alfa 2), los pacientes con TOC mejoraban significativamente en comparación con los pacientes tratados con placebo, cuando menos de manera transitoria, y que la respuesta de la hormona de crecimiento (HC), a la clonidina, se había correlacionado significativamente con el grado de mejoría. En algunos estudios se ha empleado un agonista selectivo para los receptores serotoninérgicos m-clorofenilpiperazina (m-CPP) de los pacientes con TOC. Al ser administrado por vía oral, se observa exacerbación de los síntomas de TOC y una respuesta aplanada de la prolactina (28,60). Por otro lado, la metergolina (antagonista serotoninérgico) intensifica los síntomas

obsesivos en los pacientes que responden a la clorimipramina (46). Los anteriores hallazgos resultan contradictorios, ya que si suponemos que de acuerdo con el mecanismo de acción de los medicamentos antiobsesivos existe una deficiencia de 5-HT, o bien, poca sensibilidad de los receptores, resulta contradictorio que los agonistas de 5-HT empeoren la sintomatología clínica.

En 1991, Lesch y cols. compararon a 12 pacientes que tenían TOC con 22 controles (41), utilizando un ligando selectivo (ipsapirona), y no encontraron ninguna alteración en la función de los receptores a serotonina 5-HT_{1A}. Otro grupo de investigadores, utilizando otro agonista serotoninérgico (MK-212), encontró que la administración oral de esta droga producía un aplanamiento en la respuesta al cortisol y a la prolactina en los pacientes con TOC, sin afectar la intensidad de la sintomatología obsesivo-compulsiva. Los autores concluyen que existe una subsensibilidad de cuando menos algunos receptores serotoninérgicos en el TOC (3). Hanna y cols. (25) reportaron niveles basales de prolactina más elevados en un grupo de pacientes con TOC infantil y con antecedentes familiares de Gilles de la Tourette, en comparación con los pacientes con TOC sin antecedentes. Los autores sugieren que este subgrupo de pacientes tiene una actividad dopaminérgica diferente, o bien que el equilibrio de la actividad entre la dopamina y el 5-HT es diferente. La capacidad para retomar la serotonina por las plaquetas y los sitios de unión para imipramina ha demostrado la evidencia contradictoria en los pacientes con TOC (4,68).

Finalmente, otro hallazgo que se reportó es el aumento de la actividad en suero de la enzima pseudocolinesterasa (de función desconocida) en los pacientes con TOC, comparados con el grupo control (1). Esto último debe tomarse con cautela mientras no se repita en muestras más grandes.

Neuropsicología

El TOC ha sido estudiado con diferentes técnicas de diagnóstico para buscar una correlación neuropatológica específica. Flor-Henry y cols., (20) reportaron la presencia de un síndrome frontal que suponen pueda estar causado por una deficiencia en los procesos inhibitorios normales. Basándose en los resultados de varias pruebas psicológicas (la batería de Halsted-Reitan y el WAIS), Insel y cols., en 1983, (31) no encontraron alteraciones en 18 pacientes al analizarla globalmente. Sin embargo, reportaron alteraciones específicas en el desempeño del examen de tacto en la batería de Halsted. Cuatro pacientes tuvieron puntuaciones significativamente menores en comparación con los controles, lo cual, asociado con un mal desempeño no significativo en la resolución de las escalas de ejecución del WAIS, hacen suponer a los autores que existen deficiencias específicas en aquellas tareas en las que se requiere de la percepción y de la orientación visuoespacial, lo cual es una función del hemisferio

derecho. Otros hallazgos fueron: las diferencias con los controles en el coeficiente verbal, y bajo el desempeño en las tareas contra reloj del WAIS, que se explican por la marcada indecisión y lentitud de estos pacientes. También reportaron alteraciones de los EEG con un aumento inespecífico de actividad teta. En 1984, Behar y cols. (6), en un estudio en 17 adolescentes, reportaron un aumento en el tamaño de los ventrículos cerebrales y déficits en el aprendizaje de laberintos, lo que implica la incapacidad para rotar mentalmente en el espacio y seguir reglas o patrones preestablecidos. Estos dos fenómenos no se correlacionaron entre sí. Khanna, en 1988 (40), en una revisión de varios estudios, sugiere la posibilidad de que algunos fenómenos de rumiación y lenguaje, que se observan en el TOC, sean producto de una disfunción en el hemisferio no dominante, lo que provoca mecanismos de compensación o liberación en el hemisferio contralateral. Esta alteración, hace suponer que puede haber un trastorno frontal en el que hay un relevo de la dominancia hemisférica.

Hollander, en 1990 (29), reportó la presencia de anomalías denominadas "signos neurológicos suaves", tales como: coordinación motora fina, movimientos involuntarios y funciones visuoespaciales; "no obstante", dice el autor, "éstas no son suficientes como para definir como izquierda la lateralización de las funciones". En un menor número de pacientes reportó la dificultad para dibujar cubos, lo que sugiere que hay alteraciones hemisféricas derechas. Dichas alteraciones tuvieron una buena correspondencia con la intensidad del trastorno obsesivo y no se relacionaron con la intensidad de la depresión que se presentó frecuentemente en estos pacientes frecuencia y cols. (44) comentan que la perseverancia y las conductas estereotipadas son indicativas de disfunción frontal. Reportan que los pacientes con TOC tuvieron un desempeño alterado en la prueba de Stroop, que es específica para las funciones frontales.

Como podemos ver, los estudios neuropsicológicos aún no son contundentes en cuanto a la identificación de un síndrome preciso que acompañe al cuadro clínico del TOC. Por otro lado, se han hallado frecuentemente alteraciones visuoespaciales y datos frontales que, aunque no definen un síndrome neuropsicológico específico, se encuentran constantemente en los pacientes con TOC.

Genética del TOC

Cada vez es más evidente que los factores etiológicos responsables de algunas formas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC): el síndrome de Tourette (ST) y los tics crónicos múltiples (TCM) son los mismos. Hay una gran diversidad de hipótesis que trata de explicar la predisposición familiar a estos trastornos, y, en general, las investigaciones reportadas apoyan la teoría genética (21,52,53).

La frecuencia con que se presenta el TOC es significativamente mayor entre los parientes de los pa-

cientes con TOC que en la población en general (21,53,57,58,63). Otro dato importante es que es igual la descripción del TOC, del ST y del TCM (21, 48, 52, 53).

En las familias de los probandos con ST, el número de parientes afectados es considerablemente mayor que el que se esperaría encontrar por casualidad; sin embargo, la manera como se transmite no parece ser igual en todos los casos. Un grupo de investigadores ha sugerido que el ST se transmite de manera autosómica dominante, considerando al TCM y al TOC como una manifestación del mismo gen (18).

Por lo que respecta al TOC, hay varios estudios que mencionan una agregación familiar (21, 52, 53, 58, 63), aunque no han seguido una metodología de estudio genético. Sin embargo, debido a la comorbilidad con los trastornos anteriormente descritos (ST y TCM), se ha sugerido que la tríada TOC, ST y TCM constituye parte de un mismo espectro, aunque cada trastorno representa variantes de la expresión del mismo gen. Esta hipótesis ha sido parcialmente comprobada en un análisis de segregación en familias de probandos con ST (51), y coincide con otro análisis de segregación en el que los probandos eran pacientes con TOC, por lo que se sugiere que el TOC es un padecimiento que se hereda de manera autosómica dominante con una penetrancia del 80% (48).

El siguiente paso en la metodología, que demostraría que esta enfermedad está causada por un gen, sería la localización cromosómica del mismo. Recientemente, gracias al avance de las técnicas de biología molecular, tenemos a nuestra disposición un gran número de marcadores genéticos distribuidos a lo largo de todo el genoma, con una resolución de aproximadamente 10cM (1cM = 1 millón de pares de bases). Por otro lado, se ha clonado una gran cantidad de genes que codifican para diversas enzimas y receptores, que resultan interesantes por su relevancia en las diferentes teorías de la fisiopatogenia de estas enfermedades (ej. D2, triptofano oxigenasa, tirosina hidroxilasa, alcoholdehidrogenasas). Estos elementos generan un terreno propicio para tratar de encontrar el gen que provoca esta tríada patológica.

Tratamiento

Se considera que entre los trastornos psiquiátricos el TOC es uno de los más refractarios a tratamiento. Los pacientes con TOC frecuentemente manifiestan una sintomatología que parece estar cargada de simbolismos inconscientes y mecanismos dinámicos, sin embargo las terapias de tipo psicoanalítico tienen muy poca respuesta terapéutica. Por otro lado, las terapias conductuales son efectivas aunque sólo benefician a algunos de los pacientes con TOC, generalmente a aquellos con rituales y conducta evitativa (24,35,56).

Las terapias farmacológicas son las que abarcan un mayor espectro de subtipos del TOC, aunque se

ha sugerido que son más eficaces si el tratamiento se combina con psicoterapia (32).

Uno de los fármacos mejor documentados por medio de estudios controlados y doble-ciego, que está considerado como el más eficaz para el tratamiento del TOC, es la clorimipramina (7,14,65). En general, estos estudios llegan a la conclusión de que la clorimipramina es superior al placebo para controlar el TOC; de los pacientes que han entrado a los protocolos de investigación, aproximadamente dos tercios se han beneficiado de este medicamento. El otro fármaco importante para el tratamiento de estos pacientes es la fluoxetina. Aunque es un fármaco de reciente aparición, ya se cuenta con un número considerable de investigaciones que demuestran su poder terapéutico en los pacientes con TOC (22,27). Finalmente, se cuenta con varios reportes de casos aislados sobre la efectividad de otros fármacos, como: los inhibidores de la MAO, el litio, la bupirona, las benzodiazepinas, los neurolépticos y los anticonvulsivantes (24,54,56), que deben ser tomados con ciertas reservas hasta que se lleven a cabo estudios controlados.

Objetivos

En el presente trabajo describimos las características epidemiológicas y familiares; los hallazgos clínicos y neuropsicológicos; así como los tratamientos, en una muestra de pacientes obsesivo-compulsivos estudiados en el Instituto Mexicano de Psiquiatría durante el periodo de septiembre de 1990 a noviembre de 1991.

Se analizaron diversas variables, y aquí proponemos algunas ideas interesantes que deben tomarse en consideración para poder estudiar y comprender mejor a estos pacientes.

Métodos

Se diagnosticaron con TOC todos los pacientes que reunieron los criterios del DSM-III-R para el TOC, considerando de manera separada, y como no excluyente del diagnóstico de TOC, la presencia de ST y TCM. Los pacientes provenían de la División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría; se incluyó a todos los pacientes que hubieran acudido a la consulta externa o que hubieran estado hospitalizados, previo consentimiento de su médico tratante.

A todos los sujetos y a todas las familias que se escogieron para participar en el estudio, se les pidió firmar una hoja de consentimiento; los menores de edad tenían que entregar este consentimiento firmado por sus padres. Los diagnósticos se llevaron a cabo por medio de una entrevista estructurada (DIS) (8) y el criterio clínico de dos psiquiatras que se basaron en el DSM-III-R.

Los pacientes con TOC y los familiares disponibles de primer grado fueron entrevistados personalmente. Esta información se complementó por medio

de entrevistas telefónicas, información de otros parientes que se consideraron confiables y los expedientes médicos.

La evaluación clínica adicional a la entrevista estructurada de los probandos y de los familiares que reunían criterios para el TOC, ST o TCM, consistió en la aplicación de la Escala Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (EYBOC), en su versión en español (49); y en una lista de verificación de síntomas de personalidad obsesivo-compulsiva (basada en la versión autoaplicable del SCID-P), (26).

Todos los evaluadores clínicos eran psiquiatras y habían recibido un breve curso de entrenamiento para aplicar los instrumentos.

Las evaluaciones neuropsicológicas fueron llevadas a cabo por el Departamento de Psicología del Instituto Mexicano de Psiquiatría, por medio de interconsulta con los médicos tratantes.

Una vez evaluados los casos, como se mencionó en la sección anterior, se procedió a elaborar la historia familiar con la ayuda, en primer lugar, del paciente o probando, y del familiar considerado como "el mejor informante". Esta información se obtuvo graficando el árbol genealógico y utilizando los símbolos convencionales. Los datos fueron complementados con anotaciones sobre cualquier otro detalle que se considerara relevante, en una hoja anexa (confiabilidad de la información, dudas diagnósticas, las causas de la muerte de los familiares, presencia de síndromes genéticos, etc.).

Cuando el probando era una persona mayor y no se disponía de información de sus padres, era necesario obtener información de sus hijos y, de ser posible, de sus nietos.

Resultados

Descripción de la muestra

Hasta este momento se ha reunido a 27 pacientes con TOC con un rango de edad de 17 a 49 años, con una edad promedio de 32.9 ± 7.5 y una proporción hombre/mujer de 5/22. El promedio de años de educación fue de 12.2 ± 4.9 , con un rango de 1 a 25 años de educación.

Variables clínicas

La edad promedio a la que empezó la enfermedad fue a los 23 ± 8.6 años, con un rango de 7 a 40 años. Definimos arbitrariamente como de "inicio temprano" a los pacientes que presentaron la sintomatología antes de los 21 años (44% de inicio temprano, 66% de inicio tardío); no hubo diferencias significativas entre los hombres y las mujeres en la edad de inicio. El promedio en años de evolución del padecimiento fue de 10 ± 7.2 , con un rango de 2 a 29. Se encontró una diferencia significativa en la duración de la enfermedad, que fue mayor en los hombres (16.4 ± 6 años vs. 10.3 ± 6.2 en las muje-

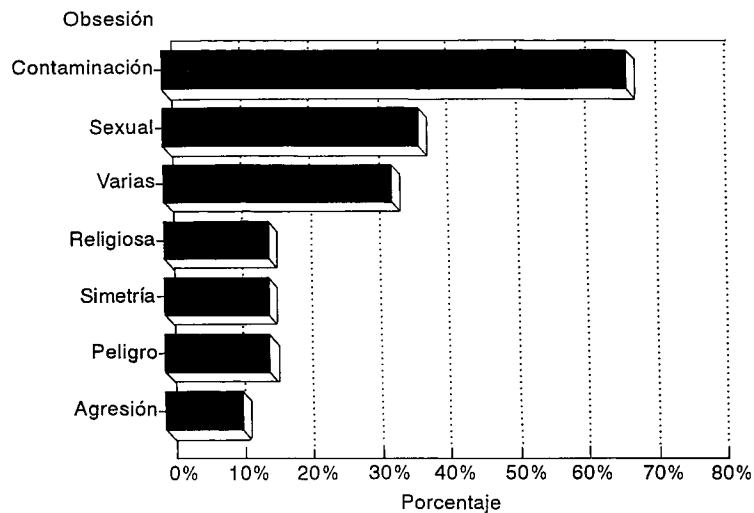


FIGURA 1. Frecuencia y tipo de obsesiones

res) ($t = 1.96$; G.L. = 25; $F = 1.07$; $p = 0.03$). El promedio de los puntajes totales en la escala EYBOC fue de 24.8 ± 7 ; los promedios de los subtotaes en las subescalas del EYBOC para las obsesiones fueron 12.5 ± 3.8 , y para las compulsiones fueron de 12.5 ± 4.2 . Los tipos de obsesión y compulsión más frecuentemente documentados por la escala EYBOC se encuentran señalados en las figuras 1 y 2. Se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres con una mayor frecuencia de obsesiones sexuales y de simetría en los hombres ($p = 0.044$ $p = 0.012$, prueba exacta de Fisher). No se encontraron diferencias significativas respecto al tipo y a la frecuencia de las compulsiones (tablas 1 y 2). En cuanto a la presencia de uno o más tipos simultáneos de obsesiones en los pacientes, al ser evaluados, se encontró que el 40% de los hombres tenía un tipo de obsesión; 40%, dos tipos; y el 20%, tres o más tipos diferentes. En el 77% de las mujeres se detectó una sola obsesión; en el 14%, dos

obsesiones; y en el 9%, tres o más obsesiones. En cuanto a las compulsiones, en el 40% de los hombres se detectó un tipo de compulsión; en el 40%, dos tipos; y en el 20%, tres o más tipos diferentes. En el 36% de las mujeres se detectó una sola compulsión; en el 36%, dos compulsiones; y en el 28%, tres o más compulsiones.

De los 27 pacientes estudiados, en 23 de ellos (4 hombres y 19 mujeres) se encontró cuando menos otro diagnóstico clínico. La comorbilidad encontrada se reporta en la figura 3, y las diferencias hombre-mujer se presentan en la tabla 3. No se encontraron diferencias significativas (prueba exacta de Fisher $p < 0.05$). Dentro de la tabla de comorbilidad definimos como "daño neurológico" cualquier evidencia de alteración reportada como tal, ya sea en las pruebas neuropsicológicas, en la tomografía axial computarizada (TAC) o en el electroencefalograma (EEG). También cabe mencionar que dentro de la comorbilidad se incluyó como diagnóstico el haber

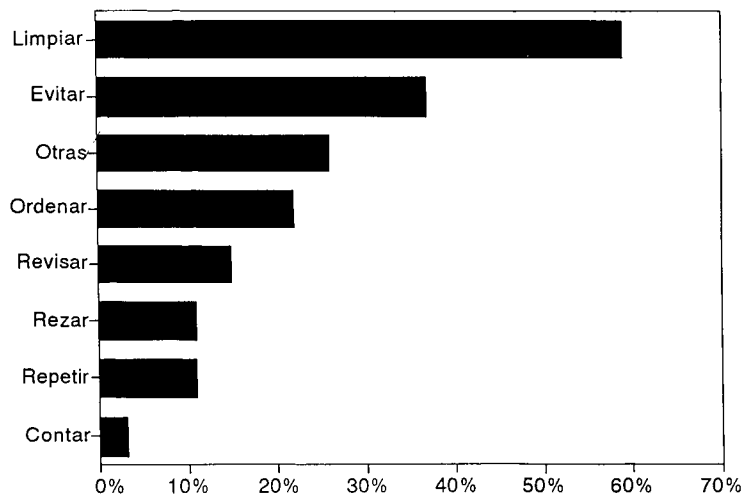


FIGURA 2. Frecuencia y tipo de compulsiones

TABLA 1
Frecuencia y tipo de obsesiones

Obsesiones	Hombres 5	Mujeres 22	Total 27
Contaminación	2 (40%)	16 (77%)	18 (67%)
Sexual	4 (80%)*	6 (27%)	10 (37%)
Varias	2 (40%)	7 (32%)	9 (33%)
Religiosa	1 (20%)	3 (14%)	4 (15%)
Simetría	3 (60%)*	1 (04%)	4 (15%)
Peligro	2 (40%)	2 (09%)	4 (15%)
Agresión	1 (20%)	2 (09%)	3 (11%)

* p = 0.04; p = 0.01, prueba exacta de Fisher.

TABLA 2
Frecuencia y tipo de compulsiones

Compulsiones	Hombres 5	Mujeres 22	Total 27
Limpiar	2 (40%)	14 (64%)	16 (59%)
Evitar	2 (40%)	8 (36%)	10 (37%)
Otras	2 (40%)	5 (23%)	7 (26%)
Ordenar	2 (40%)	4 (18%)	6 (22%)
Revisar	1 (20%)	3 (14%)	4 (15%)
Repetir	0 (0%)	3 (14%)	3 (11%)
Rezar	1 (20%)	2 (09%)	3 (11%)
Contar	1 (20%)	0 (0%)	1 (03%)

No hay diferencias significativas, prueba exacta de Fisher.

sido víctima de abuso sexual, aunque esta condición no constituye un diagnóstico psiquiátrico.

Los pacientes con daño neurológico no difirieron de los pacientes sin daño neurológico en ninguna de las siguientes variables: sexo, edad, edad de inicio, puntajes totales de EYBOC, subtotalet de ob-

TABLA 3
Comorbilidad en grupo de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo

Padecimiento	Hombres 5	Mujeres 22	Total 27
Depresión	2 (40%)	16 (73%)	18 (67%)
Daño neurológico	3 (60%)	8 (36%)	11 (40%)
TOCP	2 (40%)	8 (36%)	10 (37%)
Intento suicida	2 (40%)	5 (23%)	7 (26%)
Abuso sexual*	1 (20%)	4 (18%)	5 (18%)
Tics	2 (40%)	3 (14%)	5 (18%)
Ansiedad	1 (20%)	1 (20%)	2 (07%)
Rasgos esquiz.	1 (20%)	0 (0%)	1 (04%)

* Fue incluido a pesar de no ser un diagnóstico. Sin diferencias significativas, prueba exacta de Fisher.

sesiones y compulsiones, presencia de tics e historia familiar (prueba t para medidas independientes, $p < 0.05$).

Los medicamentos prescritos en orden de frecuencia, junto con las combinaciones más frecuentemente empleadas, aparecen en las figuras 4 y 5. La respuesta al tratamiento se valoró de acuerdo con la apreciación clínica global del médico tratante, en una escala de 10 puntos (la calificación de 1 = sin mejoría, y la de 10 = con remisión total). Todas las calificaciones provenían de pacientes que habían sido atendidos por su médico tratante por lo menos durante seis meses. De manera arbitraria se definió como mala respuesta de 1 a 4 (11% de los pacientes); como respuesta moderada, de 5 a 7 (37%), y como buena respuesta de 8 a 10 (52%). El promedio de los puntajes totales de la escala fue de 7.4 ± 2 , con un rango de 3 a 10 puntos (todo lo que se refiere a la respuesta al tratamiento se tratará en un artículo posterior).

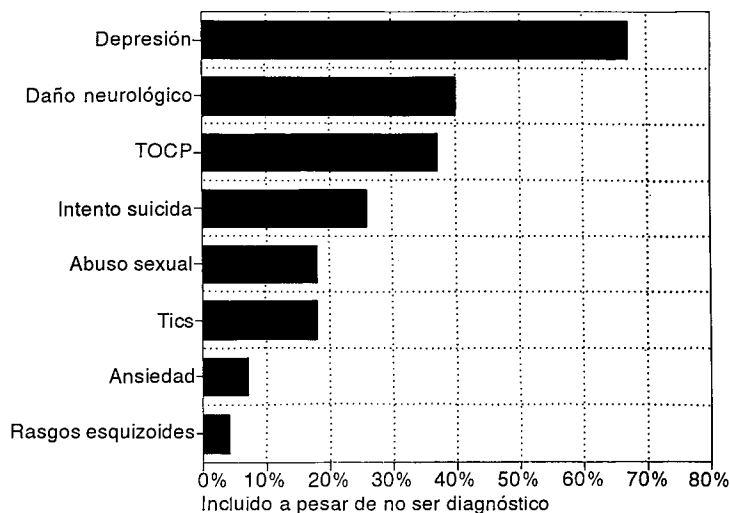


FIGURA 3. Comorbilidad en los pacientes con Toc

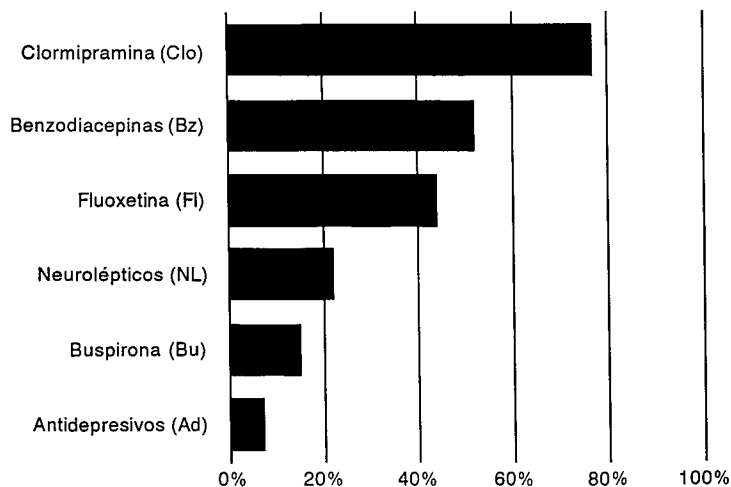


FIGURA 4. Fármacos utilizados en pacientes con TOC

Alteraciones neuropsicológicas

Se le hizo una evaluación neuropsicológica al 63% (n = 17) de los pacientes de la muestra total; en 11 de ellos se encontraron evidencias de daño neuropsicológico. La solicitud para la evaluación se hizo después del juicio clínico del médico tratante, por lo que los resultados reportados en estos pacientes no necesariamente representan al paciente promedio con TOC. Los exámenes practicados fueron: el WAIS, la batería de Luria-Nebraska y la figura compleja de Rey-Osterrieth.

La alteración más frecuentemente reportada fue la disminución de la concentración, la cual se detectó en el 53% (n = 9) de los pacientes evaluados, seguida de gnosias auditivas no verbales en el 47% (n = 8). Alteraciones: visuoespaciales, memoria visual, secuenciación, juicio práctico y abstracción, en el 41% (n = 6). Otras alteraciones en orden descendente fueron: alternancia premotora 35% (n = 6); cálculo 29% (n = 5); memoria auditiva 24% (n = 4); praxia postural y gestual 18% (n = 3); com-

presión auditiva 12% (n = 2) y, finalmente, gnosia auditiva verbal 6% (n = 1).

Estudio familiar

El número total de familiares de primer grado incluidos en el estudio fue de 268, y de segundo grado, 187. Los diagnósticos encontrados en los familiares de primero y segundo grado se describen en la tabla 4.

Ocho de los 27 probandos (30%) presentaron una historia familiar positiva para el TOC; de estos probandos, 4 tenían tics como diagnóstico concomitante. Cinco de los 27 pacientes (19%) presentaron una historia familiar de tics, y de estos probandos, 4 tenían también historia familiar de TOC. Encontramos una mayor frecuencia de TOC en los familiares de primer grado, al compararlos con la frecuencia con que ocurren en la población en general (tabla 6; prueba exacta de Fisher, p = 0.05). No encontramos que hubiera aumenta-

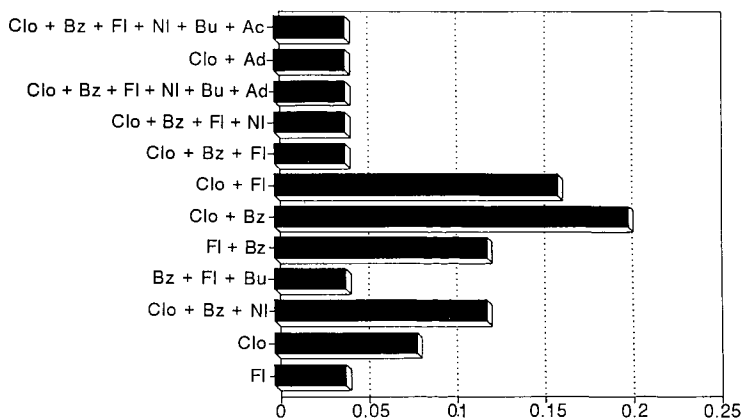


FIGURA 5. Las combinaciones farmacológicas más frecuentes

TABLA 4
Frecuencia de trastornos psiquiátricos en los familiares de los probandos con TOC

Diagnóstico	Familiares 1er (n = 268) %	Familiares 2do (n = 187) %	Frecuencia en la población general* %
TOC	4.85+	2.13	1.8
Tics	2.98	1.60	10.0
TOCP	7.83	6.95	7.0
Alcoholismo	5.22	8.02	3.0
Depresión	5.22	3.20	8-10.0
Espectro esquiz.	1.86	2.13	1.0
Ansiedad	1.49+	1.60+	4-5.0
Otras	5.59	7.48	

* Referencias: 38,45,51.
 + p < 0.05 (Chi cuadrada).

do ningún otro padecimiento de manera significativa. Sin embargo, observamos que la ansiedad generalizada se presentaba con menor frecuencia de lo que se esperaba tanto en los parientes de primero como de segundo grado (prueba exacta de Fisher p = 0.05).

Los pacientes con una historia familiar positiva difirieron significativamente de los pacientes sin antecedentes familiares en cuanto a la edad de inicio (t = -.67, GL 25, F = 1.216, p = 0.024). En otras variables (edad, sexo, puntajes en la escala Yale-Brown y daño neurológico) no se detectaron diferencias significativas.

Discusión

Hasta este momento no contamos con estudios de TOC en poblaciones latinoamericanas. Los únicos datos provienen, de manera indirecta, del estudio epidemiológico del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH-ECA) en el que el 10% de los individuos entrevistados era de origen latinoamericano. La mayoría estaba considerada como México-americana viviendo dentro del área de Los Angeles (38). La etnicidad presentó un efecto significativo en la población negra, en la que se encontraron tasas más bajas de TOC a lo largo de la vida. Entre la población latinoamericana también se encontraron menos pacientes con TOC, sin embargo, la diferencia no fue significativa.

Muestra

En el Instituto Mexicano de Psiquiatría se encontró un total de 27 pacientes obsesivos (5 hombres y 22 mujeres) en el periodo comprendido del estudio (septiembre de 1990 a noviembre de 1991). Llama la atención la baja proporción de hombres detectados, ya que suponíamos que el padecimiento afectaba de igual manera a los dos sexos (37,66), pero probablemente se trate de un fenómeno cultural en

el que el varón mexicano reconozca mucho menos el estar enfermo mentalmente. Por otro lado, se encontró que los años de educación de los pacientes eran más (12 años en promedio) de lo esperado en comparación con la población en general (6 años). En estudios anteriores se ha reportado que los pacientes obsesivos pudieran presentar un CI levemente más elevado y ésto podría reflejarse en una mayor escolaridad; sin embargo, estos estudios se hicieron antes de que se separara definitivamente el TOC del trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (TOCP) (42), lo que hace pensar que estas cifras se encuentren infladas debido a los altos puntajes logrados por los pacientes perfeccionistas. La elevada cifra de comorbilidad entre los pacientes con TOCP y TOC, pudiera explicar en nuestro estudio, el grado de escolaridad. Dicha observación se refuerza con el hallazgo de una diferencia significativa entre los años de educación de los sujetos con diagnóstico de TOC y TOCP contra las cifras encontradas en los sujetos con TOC y sin TOCP (t = 2.3; GL 24; F = 128; p = 0.03).

Variables clínicas

Nuestros datos corresponden a lo descrito en la bibliografía sobre la edad promedio de inicio de 22 años (34). Sin embargo, por lo que respecta a que la edad de inicio era más temprana en los hombres, esto no se repitió en la muestra mexicana (34,62).

El promedio de la evolución, en años, del padecimiento fue de 10 ± 7.2 con un rango de 2 a 29, con una mayor duración de la evolución de la enfermedad en los hombres, lo cual corresponde a lo ya reportado por Noshirvani y cols. (50), aunque difiere de lo encontrado por este mismo grupo de investigadores en lo que respecta a las diferencias entre los hombres y las mujeres en cuanto al tipo de obsesiones y compulsiones, señalando una mayor frecuencia de las compulsiones de verificación en los hombres, y de lavado en las mujeres; mientras que en nuestra muestra, las compulsiones no variaron, sino únicamente el tipo de obsesiones, en las que los hombres presentaron mayor cantidad de obsesiones sexuales y de simetría que las mujeres.

De los 27 pacientes estudiados, encontramos que 23 de ellos (4 hombres y 19 mujeres) tenían por lo menos otro diagnóstico clínico. La coexistencia de TOC con otros diagnósticos, como depresión, TOCP, fobias o abuso de sustancias, está bien documentada, aunque la naturaleza de esta relación no se ha explicado claramente (38,64,70). Swedo y cols. informaron que en una muestra de 70 pacientes pediátricos y adolescentes con TOC, sólo el 26% había presentado el TOC como diagnóstico único (64).

En la comorbilidad encontrada en este estudio no se encontraron diferencias entre los hombres y las mujeres. Otros investigadores encontraron una mayor frecuencia de depresión y anorexia en las mu-

jeros con TOC (50) y una mayor frecuencia de tics en los varones con este padecimiento (64). Vale la pena señalar que a pesar de que las diferencias entre los hombres y las mujeres en cuanto a los tics, no fueron significativas, sí se encontró una mayor frecuencia de hombres afectados (40% de hombres afectados vs. 14% de mujeres afectadas).

El TOC y la depresión se han relacionado en varios estudios, encontrándose cifras de comorbilidad del 30% hasta el 60%; nuestras cifras coinciden con estos hallazgos (38,61,64,70). Respecto a la comorbilidad, llaman la atención las elevadas cifras para los intentos suicidas, el abuso sexual y el daño orgánico. En general, este tipo de patología comórbida no ha sido reportada como de especial significancia en el TOC (a excepción del daño orgánico), sin embargo, debe de ser tomada en consideración e interrogar propositivamente al paciente con el objeto de comprenderlo mejor y así tomar las medidas preventivas necesarias, sobre todo en lo que concierne al riesgo suicida. De acuerdo con los criterios de los médicos tratantes, los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento, lo que suprime de alguna forma el mito de que el paciente con TOC responde mal al manejo, principalmente al farmacológico.

Alteraciones neuropsicológicas

En los antecedentes de este trabajo se insiste en la presencia, tanto anatómica como funcional, de alteraciones que pueden estar relacionadas con un mal funcionamiento de los lóbulos frontales. El síndrome del lóbulo frontal es muy vasto en cuanto a su expresión clínica. Entre los principales síntomas encontramos: alteraciones motoras, como acinesia e hipocinesia; alteraciones del lenguaje, como la palilalia y la disminución de la fluidez y de la espontaneidad; y alteraciones de la atención, como disminución de la concentración, que más que a una amnesia (55), se refiere a olvidarse de algunas cosas.

De acuerdo con las principales alteraciones detectadas en nuestros pacientes, creemos que algunas de ellas sugieren las características propias del síndrome frontal, como la disminución de la concentración, que se detectó en poco más de la mitad de los pacientes, seguida de las alteraciones visuoespaciales, de la secuenciación, y del juicio práctico.

Otras alteraciones que, aunque se presentaron con menor frecuencia, coinciden con las alteraciones en las áreas frontales, fueron la alternancia premotora y la praxia postural y gestual. Como ya se mencionó en la sección de "resultados", éstas no fueron las únicas, pero si tratamos de enmarcar de una manera generalizada algunas de las alteraciones encontradas, éstas quedarían dentro de las áreas frontales, aunque resulta aventurado asegurar que nuestros datos reflejen un perfil neuropsicológico definido.

Debido a la heterogeneidad de las alteraciones recopiladas en diferentes estudios, incluyendo el presente, es necesario elaborar estudios con muestras mayores y en poblaciones más homogéneas de pacientes con TOC para poder detectar los patrones específicos de los problemas neuropsicológicos.

Estudio familiar

Encontramos una mayor frecuencia de TOC en los familiares de primer grado, comparados con la frecuencia encontrada en la población en general, lo que corrobora las observaciones anteriores (21, 52, 53, 58, 63). La enfermedad se inició en los probandos a temprana edad. No detectamos que hubiera aumentado la frecuencia de los parientes con diagnósticos de Gilles de la Tourette o de tics, como se ha sugerido extensamente en la bibliografía (21, 48, 52, 53), sin embargo, la mayoría de los casos que tenían tics se encontraron entre los parientes de los probandos con una historia familiar positiva de TOC, lo que apoyaría el hecho de que, efectivamente, hay una variante clínica del TOC que se presenta con tics, que se inicia a una menor edad y que probablemente ésta sea una forma genética.

Otro hallazgo difícil de explicar es la frecuencia, significativamente menor de lo que se esperaba, de ansiedad generalizada, tanto en los parientes de primero como de segundo grado.

Agradecimientos

Agradecemos por sus valiosas contribuciones al Departamento de Psicología, al Departamento de Audiovisuales, al Ing. José Cortés y a los Dres. Carlos Campillo, Isabel Kuthy y Edmundo Hernández.

REFERENCIAS

1. AIZENBERG D, HERMESH H, KARP L, MUNITZ H: Pseudocholinesterase in obsessive-compulsive patients. *Psychiat Res*, 27:65-69, 1989.
2. ANDREASEN N, ENDICOTT J, SPITZER R, WINOKUR G: The family history method using diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry*, 34:1229-1235, 1977.
3. BASTANI B, NASH F, MELTZER H: Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen psychiatry*, 47:833-839, 1990.
4. BASTANI B, ARORA R, MELTZER H: Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry*, 30:131-139, 1991.
5. BAXTER L, PHELPS M, MAZZIOTA J, GUZE B, SCHWARTZ J, SELIN C: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 211-218, 1987.
6. BEHAR D: Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 141(3):363-368, 1981.
7. BENKELFAT C, MURPHY D, ZOHAR J, HILL J, GROVER G, INSEL T: Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46:23-28, 1989.

8. CARAVEO J, GONZALEZ C, RAMOS L: Concurrent validity of the DIS: Experience with psychiatric patients in Mexico City. *Hispanic J Behav Sciences*, 13(1):63-77, 1991.
9. COHEN DJ, LECKMAN JF, SHAYWITZ BA: Tourette's syndrome: assessment and treatment, in Shaffer D, Ehrhardt AA, Greenhill (eds). *Diagnosis and Treatment in Pediatric Psychiatry*. Nueva York, Free press, 3-28, 1984.
10. COMINGS D y cols: Tryptophan Hydroxylase maps to chrom 4. *Cytogenet Cell Genet*, 51:13-66. Abst. # 19106, 1989.
11. COMINGS D: A controlled study of Tourette syndrome. VII. Summary: a common genetic disorder causing disinhibition of the limbic system. *Am J Hum Genet*, 41:839-866, 1987.
12. COMINGS D, COMINGS B, PAULS D, HURST C, LECKMAN J, COHEN D, KRUGER S, KIDD K: Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity. Letters to the editor. *Arch Gen Psychiatry*, 44:1023-1026, 1987.
13. CUMMINGS J, FRANKEL J: Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions. *Biol Psychiatry*, 20:1117-1126, 1985.
14. DEVEAUGH-GEISS J, LANDAU P, KATZ R: Treatment of obsessive Compulsive disorder with clomipramine. *Psychiatric Annals*, 19(2):97-101, 1989.
15. DEVOR E: Complex segregation analysis of Gilles de la Tourette syndrome: Further evidence for a major locus mode of transmission. *Am J Hum Genet*, 36:704-709, 1984.
16. DRUMMOND L: Delayed emergence of obsessive-compulsive neurosis following head injury. *Br J Psychiatry*, 153:839-842, 1988.
17. EMERY A: *Methodology in Medical Genetics*. Churchill Livingstone, Nueva York, 37-54, 1986.
18. ENDICOTT J, SPITZER R: A diagnostic interview. The schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 35:837-844, 1978.
19. FLAMENT M, RAPOPORT J, MURPHY D, BERG C, LAKE R: Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44:219-225, 1987.
20. FLOR-HENRY P, YEUDALL L, KOLES Z, HOWARTH B: Neuropsychological and spectral EEG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. *Biol Psychiat*, 14:119-130, 1979.
21. GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S, MAZURE C, FLEISCHMANN R, HILL C, HENINGER G, CHARNEY D: The Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *Arch Gen Psychiatry*, 46:1006-1011, 1989.
22. GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S, DELGADO P, HENINGER G, CHARNEY D: Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46:36-44, 1989.
23. GOODMAN W, PRICE L, DELGADO P, PALUMBO J, KRYSAL J, NAGY L, RASMUSSEN S, HENINGER G, CHARNEY D: Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:577-585, 1990.
24. GREIST J: Treating the anxiety: Therapeutic options in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 5(11,suppl):29-34, 1990.
25. HANNA G, McCracken J, CANTWELL D: *Prolactin in Juvenile obsessive-compulsive disorder*. Presented at The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Nueva York, 1989.
26. HERNANDEZ E, NICOLINI H: Sensibilidad y especificidad de una escala diagnóstica de trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad. Memorias X Reunión de Alumnos de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud, UNAM. 1992.
27. HOEHN-SARIC R, PEARLSO G, HARRIS G, MACHLIN S, CAMARGO E: Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry*, 148:1243-1245, 1991.
28. HOLLANDER E, FAY M, COHEN B, CAMPEAS R, GORMAN J, LIEBOWITZ M: Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psychiatry*, 145:1015-1017, 1988.
29. HOLLANDER E, SCHIFFMAN E, COHEN B, RIVERASTEIN M, ROSEN W, GORMAN J, FYER A, PAPP L, LIEBOWITZ M: Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:27-32, 1990.
30. HOLLANDER E, DE CARIA C, NITESCU A, COOPER T, STOVER B, GULLY R, KLEIN D, LIEBOWITZ M: Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry Research*, 37:161-177, 1991.
31. INSEL T, DONNELLY E, LALAKEA M, ALTERMAN I, MURPHY D: Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 18(7):741-751, 1983.
32. INSEL T: Symposium on anxiety disorders. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 8(1):105-117, 1985.
33. JENIKE M, BAER L, MINICHIELLO W, SCHWARTZ C, CAREY R: Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*, 143:530-532, 1986.
34. JENIKE M: Obsessive-compulsive and related disorders. A hidden epidemic. *N Eng J Med*, 321(8):539-541, 1989.
35. JENIKE M: Approaches to the treatment refractory obsessive-compulsive patients. *J Clin Psychiatry*, 51(2 suppl):15-21, 1990.
36. JENIKE M, BAER L, BALLANTINE T, MARTUZA R, TYNESS S, GIRIUNAS I, BUTTOLPH L, CASSEM N: Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48:548-555, 1991.
37. JOFFE R, SWINSON R, REGAN J: Personality features of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 145:1127-1129, 1988.
38. KARNO M, GOLDING J, SORENSON S, BURNAM M: The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*, 45:1094-1099, 1987.
39. KHANNA S, CHANNABASAVANNA S: Birth order in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 21:349-354, 1987.
40. KHANNA S: Obsessive-compulsive disorder: Is there a frontal dysfunction? *Biol Psychiatry*, 24:602-613, 1988.
41. LESCH P, HOH A, DISSELKAMP-TIETZE, WIESMANN M, OSTERHEIDER M, SCHULTE H: %-Hydroxytryptamine_{1A} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48:540-547, 1991.
42. LO WH: A follow-up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. *Br J Psychiatry*, 113:823-832, 1967.
43. LUXENBERG J, SWEDO S, FLAMENT M, FRIEDLAND R, RAPOPORT J, RAPOPORT S: Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-Ray computed Tomography. *Am J Psychiatry*, 145:1089-1093, 1988.
44. MARTINOT J: Obsessive-compulsive disorder; a clinical neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiat Scand*, 82:233-242, 1990.
45. MEDINA-MORA y cols: Patrones de consumo de alcohol en México, Gilbert J. (Ed). En: *Alcohol Consumption Among Mexicans Americans: Binational Perspective*. pags.: 27-52, 1988.
46. MURPHY D, ZOHAR J, BENKELIFAT C, PATO M, PIGOTTI J, INSEL T: Obsessive-compulsive disorder as 5-HT subsystem-related behavioral disorder. *Br J Psychiatry*, 155(suppl 8):15-24, 1989.
47. MURPHY D: The serotonin connection in OCD. *Neuropsychopharmacology*, 5(1):11-12, 1991.
48. NICOLINI H, HANNA G, BAXTER L, SCHWARTZ J, WEISSBECKER K, SPENCE MA: Segregation Analysis of Obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus*, 1(1):25-28, 1991.
49. NICOLINI H, KUTHY I, HERNANDEZ E, CORTES J, GONZALEZ H, BAUER J: Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo-compulsivo. *Anales del IMP*, febrero, pág. 25, 1991.

50. NOSHIRVANI HF, KASVIKIS Y, MARKS IM, TSAKIRIA F, MONTEIRO WO: Gender divergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 158:260-263, 1991.
51. PAULS D, COHEN D, HEINBUCH R, DETLOR J, KIDD K: Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette's syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1091-1093, 1981.
52. PAULS D, LECKMAN J: The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Eng J Med*, 315:993-997, 1986.
53. PAULS D, TOWBIN K, LECKMAN J, ZAHNER G, COHEN D: Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 43:1180-1182, 1986.
54. PATO M, PIGOTT T, HILL J, GROVER G, BERNSTEIN S, MURPHY D: Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 148:127-129, 1991.
55. PEÑA CJ: Lobulos frontales, síndrome frontal. En: Peña CJ; Barraquer B LL. (Eds). *Neuropsicología*. Editorial Toray-Masson, Barcelona, España. 1983.
56. PERSE T: Obsessive-compulsive disorder: a treatment review. *J Clin Psychiatry*, 49:48-55, 1988.
57. PERSE T: Obsessive-compulsive disorder: a treatment review. *J Clin Psychiatry*, 49:48-55, 1988.
58. PITMAN R, GREEN R, JENIKE M, MESULAM M: Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 144:1166-1171, 1987.
59. RAPOPORT J: The biology of obsessions and compulsions. *Sci Am*, marzo, 83-89, 1989.
60. RAPOPORT J: Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 5:1-10, 1991.
61. RASMUSSEN S, TSUANG M: Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 143:317-322, 1986.
62. RASMUSSEN SA, EINSEN JL: Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 51(2, suppl):10-13, 1990.
63. ROBERTSON M: The Gilles de la Tourette's syndrome: The current status. *Br J Psychiatry*, 154:147-169, 1989.
64. SWEDO S, RAPOPORT J, LEONARD H, LENANE M, CHESLOW D: Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 46:335-341, 1989.
65. THE CLOMIPRAMINE COLLABORATIVE STUDY GROUP. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48:730-738, 1991.
66. TOURETTE SYNDROME (Editorial): *The Lancet*, feb 7, 308, 1987.
67. VILLAREAL G: Hacia una base anatómico-fisiológica del trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev Res Psiquiatría*, 1(3):5-8, 1991.
68. VITIELLO B, SHIMON H, BEHAR D, STOFF D, BRIDGER WH, FRIEDMAN E: Platelet imipramine binding and serotonin uptake in obsessive-compulsive patients. *Acta Psychiatr Scand*, 84:29-32, 1991.
69. WEISSMAN M: The epidemiology of anxiety disorders: rates, risks and familial patterns. *J Psychiat Res*, 22 Suppl 1:99-114, 1988.
70. ZAUSMER D, DEWEY M: Tics and heredity. A study of the relatives of child tiqueurs. *Br J Psychiatry*, 150:628-634, 1987.