

# Estudios de electroencefalografía en pacientes con trastorno de ansiedad

## *EEG studies of patients with anxiety disorder*

Pando-Orellana Luis A,<sup>\*,\*\*</sup> Vera-García Fernando,<sup>\*</sup> Lecumberri-Salazar Bertha<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Centro para la Atención de Lesiones Cerebrales S.C., Ciudad de México, D.F., México.

<sup>\*\*</sup> Instituto Nacional de Cardiología; Ciudad de México, D.F., México.

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El diagnóstico neuropsiquiátrico es eminentemente clínico. Sin embargo, la necesidad de instrumentos que faciliten la tarea diagnóstica hace imperativa la búsqueda de elementos que partan de la observación clínica y correlacionen con marcadores neurobiológicos, pero cuya interpretación nunca es obvia.

**OBJETIVO:** Determinar si el trastorno de ansiedad conlleva un efecto diferencial en los estudios de EEG realizados en pacientes con comorbilidad neuropsiquiátrica.

**MÉTODOS:** Se compararon los resultados interhemisféricos en pacientes con ansiedad, el índice de asimetría entre pacientes con ansiedad y pacientes con depresión y las medias electroencefalográficas de pacientes con ansiedad, con depresión y ambas.

**RESULTADOS:** Se replicaron los estudios previamente efectuados sobre asimetría interhemisférica en pacientes con ansiedad y de índice de asimetría entre pacientes con ansiedad y con depresión. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos estudiados.

**CONCLUSIÓN:** Los resultados sugieren una tendencia que apunta hacia un funcionamiento cerebral diferencial en pacientes con comorbilidad neuropsiquiátrica. Sin embargo, no fue posible replicar hallazgos previos sobre la distinción clara de trastornos neuropsiquiátricos específicos basada en el EEG.

**Palabras clave:** Ansiedad, comorbilidad, depresión, EEG.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Neuropsychiatric diagnosis is primarily clinical. However, the need for tools to facilitate the diagnostic task made imperative the searching for instruments based on clinical observation that correlate with neurobiological markers, but the interpretation is never obvious.

**OBJECTIVE:** To determine whether anxiety disorder involves a differential effect on EEG recordings conducted in patients with neuropsychiatric comorbidity.

**METHOD:** We compared interhemispheric findings in patients with anxiety, the asymmetry index between patients with anxiety and depression, and EEG averages of patients with anxiety, depression and both.

**RESULTS:** We replicated previously conducted studies on interhemispheric asymmetry in patients with anxiety and asymmetry index between patients with anxiety and depression. No statistically significant differences were found between the three groups.

**CONCLUSION:** These results suggest a trend that points to a differential brain function in patients with neuropsychiatric comorbidity. However, it was not possible to replicate previous findings about a clear distinction of specific neuropsychiatric disorders based on EEG recordings.

**Key words:** Anxiety, comorbidity, depression, EEG.

**Correspondencia:** Dr. Luis Pando Orellana.  
Centro para la Atención de Lesiones Cerebrales. Artemio de Valle Arizpe 16-101.  
Ciudad de México, D.F., México. C.P. 03100.  
Correo electrónico: drpando@hotmail.com

Artículo recibido: Agosto 17, 2013.  
Artículo aceptado: Septiembre 21, 2013.

## INTRODUCCIÓN

El estudio de la ansiedad mediante técnicas electroencefalográficas ha ido a la par de la sofisticación de las mismas. El uso del EEG cuantitativo permitió un auge de dichos estudios en el ámbito de los trastornos del estado de ánimo en la década de 1990.

En el ámbito de los trastornos de ansiedad se han utilizado tanto paradigmas de rasgo como de estado. Las observaciones de rasgo más sobresalientes han sido las alteraciones en la banda alfa, así como asimetrías en las regiones frontales, en que se exhibe mayor activación en el hemisferio que en el derecho.<sup>1-5</sup> Sin embargo, a pesar de estos resultados, la literatura no se encuentra exenta de contradicciones, como ocasionales asimetrías en sentido opuesto, o en regiones posteriores.<sup>1-3</sup> Los estudios de estado han sido igualmente inconsistentes; encontrándose desde alteraciones en la banda theta, en regiones posteriores en general, así como en regiones temporales de onda gama.<sup>5-9</sup> Por lo que respecta a la depresión los resultados han sido aún más contradictorios; llegando incluso a encontrar los mismos hallazgos que en estudios de ansiedad.<sup>10,11</sup>

Las interpretaciones que han ofrecido los autores para dichas contradicciones han sido múltiples: Coan y Allen enfatizan la diferencia entre variables moderadoras y mediadoras de las alteraciones en el estado de ánimo; además de enfatizar los subtipos de trastorno.<sup>1,2</sup> Por otra parte, Nitschke, *et al.* han propuesto variaciones a las taxonomías convencionales del DSM, para postular subtipos de ansiedad, diferenciables a nivel fenomenológico (ej. Aprehensión vs activación ansiosas) como fundamento para los resultados contradictorios.<sup>9,12</sup>

Una última alternativa que se ha explorado es la de incorporar la comorbilidad como un factor a considerar en las investigaciones de EEG. La importancia de esta alternativa radica no sólo en los índices de la misma que se han reportado;<sup>13</sup> sino también en la relación neurobiológica que existe entre la ansiedad y la depresión, en términos de síndromes fronto-temporales, particularmente ELT. Al nivel fenomenológico en que son contempladas la ansiedad y la depresión por el DSM, la coexistencia de ambas puede ser considerada como comorbilidad de dos trastornos independientes; pero estos altos índices más bien apuntan a mecanismos subyacentes.<sup>13,14</sup>

Las investigaciones que hasta la fecha se han realizado para explorar el efecto de la comorbilidad han encontrado

principalmente variaciones en la frecuencia absoluta del hemisferio derecho, entre pacientes con ansiedad y pacientes con depresión; aunque ocasionalmente se han reportado variaciones en regiones posteriores.<sup>15-18</sup>

Con base en lo anterior, el objetivo del presente estudio consistió en determinar si la comorbilidad con depresión constituye un factor que intervenga en los perfiles electroencefalográficos de pacientes con ansiedad; asimismo, el uso de criterios de exclusión rígidos constituye un esfuerzo que no ha sido recurrente en la literatura revisada por los autores, por lo que se postuló que los resultados obtenidos podrían ser tomados como base más sólida para las posteriores investigaciones.

## MÉTODOS

### Muestra

Se obtuvo una muestra inicial de 85 pacientes con ansiedad, depresión o ambas, que acuden a servicios de atención psiquiátrica. A todos los pacientes se les aplicó una entrevista a profundidad para evaluar la existencia de otras patologías, así como exámenes neuropsicológicos. Se tomó como criterio de exclusión la comorbilidad, como ya se definió con cualquier trastorno con alteraciones electroencefalográficas subyacentes, reportadas en la literatura. De la muestra inicial, se excluyeron a 45 pacientes por presentar comorbilidad con dichos trastornos. Los resultados de dicho criterio se presentan en la *tabla 1*. De los restantes, se excluyeron nueve sujetos de los cuales no se pudo obtener un trazo confiable, debido a artefactos; y a dos más por desviarse de la media de edad de manera significativa (62 y 70 años).

Las características de la muestra resultante, consistente en 29 sujetos, se muestran en la *tabla 2*.

### Procedimiento

Los estudios de EEG se realizaron en una habitación silenciosa, y sin iluminación. Se utilizaron 19 electrodos de superficie Ag/AgCl, colocados directamente en la cabeza de los sujetos, mediante el sistema 10-20, y un trazo mono polar. Como referencia se utilizaron dos electrodos en los lóbulos de las orejas; además de un electrodo para medir el ritmo cardíaco. El registro obtenido para cada paciente fue de reposo, con cinco minutos de ojos cerrados; posterior intercalación de un minuto de ojos abiertos con uno de ojos cerrados; un minuto de hiperventilación, uno de recuperación, y uno de fotoestimulación (con tres diferentes maniobras).

**Tabla 1.** Criterios de exclusión por comorbilidad conforme a EV-POL y DSMIV-R.

Núm. de pacientes	Trastorno comórbido conforme a EV-POL y DSM-IV-R	Efecto electroencefalográfico reportado
5	Psicosis	Variaciones inconsistentes en regiones fronto-temporales
20	Epilepsia (varios tipos)	Paroxismos, elevado ritmo alfa anterior, beta y theta posteriores
5	TDAH	Elevada actividad beta y theta en diferentes regiones
4	Trastorno de la personalidad tipo A	Variaciones en regiones frontotemporales consistentes con la esquizofrenia
8	Cefalea	Dependiente del origen estructural.
1	Trastorno limitrofe de la personalidad	Variaciones difusas en regiones frontales
2	Otros trastornos neurológicos	Efectos difusos

**Tabla 2.** Características de la muestra final.

Grupo	Frecuencias	Edad promedio
Ansiedad	5 mujeres (62.5%)	Mujeres: 31 años
N = 8	3 hombres (37.5%)	Hombres: 39.6 años
Depresión	7 mujeres (77.7%)	Mujeres: 36.3 años
N = 9	2 hombres (22.2%)	Hombres: 35 años
Comorbilidad	5 mujeres (41.66%)	Mujeres: 34.1 años
N = 12	7 hombres (58.33%)	Hombres: 34.9 años

Para cada paciente se obtuvieron diez segmentos de 5 segundos de duración, libres de artefactos. Para el análisis cuantitativo, se utilizó una ventana Hanning (para ventana de trazo EEG seleccionadamediante el sistema operativo Neuronic versión 6.2). Los registros al inicio y final de cada ventana. Para obtener el espectro de poder, se utilizó la transformada rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en inglés), dando como resultado los niveles de poder absoluto por cada banda, así como el poder geométrico total, mismo que permite explicar más de 40% de la varianza entre sujetos. Dada la susceptibilidad de los electrodos Fp1 y Fp2 a variaciones debidas a movimientos de cara, se optó por no incluirlos en el análisis. Por último, se obtuvieron medidas tanto naturales como convertidas a puntuaciones z, a fin de compensar por el efecto del pequeño tamaño de la muestra.

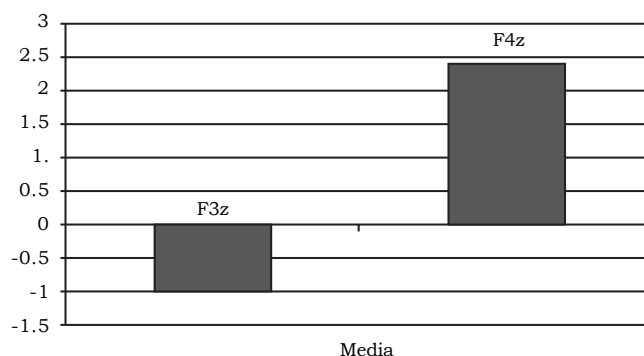
### Análisis estadístico

A fin de evaluar la hipótesis de que existe una asimetría en las regiones frontales de pacientes con ansiedad, caracterizada por mayor activación izquierda que derecha, se utilizaron pruebas de comparación de medias. El segundo análisis consistió en utilizar el índice de asimetría propuesto por otros autores; y que se obtiene al restar de los valores del hemisferio izquierdo, los valores obtenidos en el electrodo correspondiente del hemisferio derecho. Se utilizó una prueba t de Student para comparar a los pacientes del grupo de ansiedad, con los del grupo de depresión. Por último, se utilizó análisis de varianza para comparar diferencias entre las medias de los tres grupos. El nivel de significancia se estableció con una  $p < 0.05$ . Todos los análisis fueron realizados a dos colas.

### RESULTADOS

En la *tabla 3* se muestran los resultados para las pruebas de normalidad y homogeneidad de la varianza. Todas las regiones exhibieron normalidad, salvo por las siguientes: F7, F8, T3, T4, Cz, T5, T6, Pz, O2, T3(z) y O1(z) del grupo con comorbilidad; P3, T5(z), y O2(z) del grupo con ansiedad; y Fz, T3, O1, O2, F8(z), T3(z), Cz(z), T5(z), O1(z) y O2(z) del grupo con depresión. Por otra parte, todas las regiones exhibieron homogeneidad de la varianza, con excepción de T3.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el poder geométrico total, en las regiones F3/F4 z (U de Mann-Whitney,  $p < 0.001$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias en las regiones F7/F8 (T de Student Sig. 0.519), F7/F8 z (t de Student  $p = 0.778$ ), o F3/F4 (t de Student  $p = 0.570$ ) (*Figura 1*).

**Figura 1.** Poder geométrico en la región frontal de pacientes con ansiedad.

Para la comparación de medias en el índice de asimetría, entre pacientes con ansiedad y pacientes con depresión, todas las variables siguieron una distribución normal, con excepción de las regiones T3, F7z y T3z del grupo de depresión (*Tabla 3*); y todas cumplieron con el requisito de homogeneidad de la varianza (*Tabla 4*).

En los índices de asimetría, como se puede observar en la *figura 2*, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con ansiedad y pacientes con depresión, en el índice F7-F8, tanto en puntuación natural ( $p = 0.05$ ) como en la transformación Z ( $p = 0.036$ ).

Por último, el análisis de varianza mediante ANOVA y Kruskal-Wallis (dependiendo de si las variables cumplían los requisitos para pruebas paramétricas o no), no arrojó resultados significativos sobre diferencias entre grupos.

### DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación corresponden a los estudios previamente realizados sobre rasgos, no sobre estado. Los resultados brindan soporte a las investigaciones previas sobre asimetría en pacientes con ansiedad, tendiente a mayor activación en el hemisferio derecho, la cual tiene una interpretación clínica inversa.

Asimismo, el índice de asimetría también pudo ser replicado como factor que diferencia a pacientes con ansiedad de pacientes con depresión. Sin embargo, sobre este índice los autores recomiendan el ejercicio de la cautela, ya que desde que se comenzó a utilizar en las investigaciones, se ha dejado de lado la arbitrariedad con que el índice fue establecido en primer lugar. Es por ello, que si bien se puede tomar como un factor diferenciador, sería prematuro suponer que corresponde a una realidad neurofisiológica subyacente.

Por último, no se pudieron replicar las investigaciones sobre diferencias entre pacientes de los tres grupos diagnósticos, mediante la comparación de las medias; haciendo que sea difícil hablar de un perfil medio de EEG, para los pacientes de cada grupo. Esto puede cambiar una vez que los criterios taxonómicos sean refinados. En este sentido, los resultados son consecuentes con estudios de otras técnicas de exploración neurológica como la espectroscopia de resonancia magnética funcional.

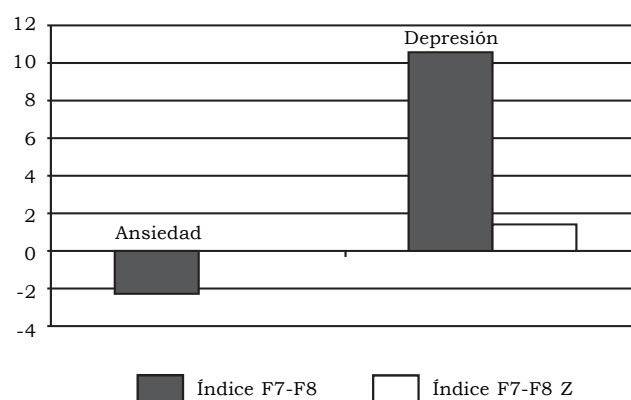
**Tabla 3.** Prueba de normalidad y homogeneidad de la varianza.

PG Total	Hemisferio	Kolmogorov-Smirnov	gl	p	Levene	p
F7	Ansiedad	0.188	8	0.200*	1.443	0.255
	Depresión	0.160	9	0.200*		
	Comórbido	0.240	12	0.055		
F8	Ansiedad	0.131	8	0.200*	1.755	0.193
	Depresión	0.157	9	0.200*		
	Comórbido	0.259	12	0.026		
F3	Ansiedad	0.279	8	0.067	1.743	0.195
	Depresión	0.247	9	0.120		
	Comórbido	0.226	12	0.092		
F4	Ansiedad	0.183	8	0.200*	1.316	0.285
	Depresión	0.222	9	0.200*		
	Comórbido	0.182	12	0.200*		
Fz	Ansiedad	0.144	8	0.200*	0.732	0.490
	Depresión	0.294	9	0.024		
	Comórbido	0.153	12	0.200*		
T3	Ansiedad	0.257	8	0.130	4.203	0.026
	Depresión	0.457	9	0.000		
	Comórbido	0.242	12	0.051		
T4	Ansiedad	0.223	8	0.200*	0.541	0.589
	Depresión	0.209	9	0.200*		
	Comórbido	0.364	12	0.000		
C3	Ansiedad	0.269	8	0.090	1.506	0.241
	Depresión	0.243	9	0.133		
	Comórbido	0.218	12	0.119		
C4	Ansiedad	0.215	8	0.200*	0.239	0.789
	Depresión	0.196	9	0.200*		
	Comórbido	0.215	12	0.130		
Cz	Ansiedad	0.187	8	0.200*	0.087	0.917
	Depresión	0.210	9	0.200*		
	Comórbido	0.353	12	0.000		
T5	Ansiedad	0.269	8	0.092	0.142	0.868
	Depresión	0.205	9	0.200*		
	Comórbido	0.293	12	0.005		
T6	Ansiedad	0.148	8	0.200*	0.118	0.889
	Depresión	0.192	9	0.200*		
	Comórbido	0.253	12	0.033		
P3	Ansiedad	0.290	8	0.047	0.195	0.824
	Depresión	0.182	9	0.200*		
	Comórbido	0.220	12	0.114		
P4	Ansiedad	0.223	8	0.200*	0.536	0.592
	Depresión	0.207	9	0.200*		
	Comórbido	0.197	12	0.200*		
Pz	Ansiedad	0.222	8	0.200*	0.268	0.767
	Depresión	0.154	9	0.200*		
	Comórbido	0.309	12	0.002		
O1	Ansiedad	0.181	8	0.200*	0.813	0.454
	Depresión	0.435	9	0.000		
	Comórbido	0.191	12	0.200*		
O2	Ansiedad	0.174	8	0.200*	0.696	0.508
	Depresión	0.287	9	0.032		
	Comórbido	0.265	12	0.020		
F7z	Ansiedad	0.191	8	0.200*	0.834	0.446
	Depresión	0.132	9	0.200*		
	Comórbido	0.135	12	0.200*		
F8z	Ansiedad	0.129	8	0.200*	1.104	0.347
	Depresión	0.289	9	0.029		
F3z	Ansiedad	0.273	8	0.080	0.350	0.708
	Depresión	0.221	9	0.200*		
	Comórbido	0.159	12	0.200*		
F4z	Ansiedad	0.194	8	0.200*	0.729	0.492
	Depresión	0.250	9	0.109		
	Comórbido	0.138	12	0.200*		
Fz (z)	Ansiedad	0.166	8	0.200*	2.446	0.106
	Depresión	0.225	9	0.200*		

T3z	Comórbido	0.167	12	0.200*	1.555	0.230
	Ansiedad	0.184	8	0.200*		
	Depresión	0.272	9	0.053		
T4z	Comórbido	0.229	12	0.082	.195	0.824
	Ansiedad	0.200	8	0.200*		
	Depresión	0.150	9	0.200*		
C3z	Comórbido	0.206	12	0.171	2.239	0.127
	Ansiedad	0.212	8	0.200*		
	Depresión	0.222	9	0.200*		
C4z	Comórbido	0.137	12	0.200*	0.273	0.764
	Ansiedad	0.234	8	0.200*		
	Depresión	0.128	9	0.200*		
Cz (z)	Comórbido	0.219	12	0.117	0.365	0.698
	Ansiedad	0.177	8	0.200*		
	Depresión	0.290	9	0.028		
T5z	Comórbido	0.209	12	0.155	0.451	0.642
	Ansiedad	0.289	8	0.047		
	Depresión	0.158	9	0.200*		
T6z	Comórbido	0.208	12	0.161	0.386	0.683
	Ansiedad	0.174	8	0.200*		
	Depresión	0.116	9	0.200*		
P3z	Comórbido	0.124	12	0.200*	0.181	0.836
	Ansiedad	0.216	8	0.200*		
	Depresión	0.150	9	0.200*		
P4z	Comórbido	0.144	12	0.200*	0.682	0.514
	Ansiedad	0.178	8	0.200*		
	Depresión	0.190	9	0.200*		
Pz (z)	Comórbido	0.166	12	0.200*	1.793	0.186
	Ansiedad	0.216	8	0.200*		
	Depresión	0.121	9	0.200*		
O1z	Comórbido	0.226	12	0.091	2.626	0.091
	Ansiedad	0.140	8	0.200*		
	Depresión	0.362	9	0.001		
O2z	Comórbido	0.106	12	0.200*	0.794	0.463
	Ansiedad	0.192	8	0.200*		
	Depresión	0.269	9	0.059		
	Comórbido	0.182	12	0.200*		

**Tabla 4.** Prueba de homogeneidad de la varianza para índice de asimetría.

Región Índice Asimetría	F de Levene	p
F7-F8	1.340	0.265
F3-F4	0.476	0.501
T3-T4	3.462	0.083
C3-C4	0.715	0.411
T5-T6	0.316	0.583
P3-P4	0.936	0.349
O1-O2	1.717	0.210
F7-F8z	1.244	0.282
F3-F4z	0.228	0.640
T3-T4z	1.772	0.203
C3-C4z	0.209	0.654
T5-T6z	0.200	0.661
P3-P4z	2.285	0.151
O1-O2z	0.559	0.466

**Figura 2.** Puntuación media en índice de asimetría de región frontal.

cia magnética, en que no se han podido encontrar resultados confiables en poblaciones con ansiedad.<sup>15</sup>

Una limitante del presente estudio la constituye el reducido tamaño de las muestras. Sin embargo, como se especificó en la introducción, el énfasis de los autores estuvo puesto en la relativa «pureza» de la muestra, más que en su tamaño. De una muestra total original de 85 pacientes, se redujo

a 29 dada la solidez de los criterios de exclusión, mismos que rara vez se han reportado en la literatura. Esto lleva a que el presente estudio se proponga como una base para su posterior incorporación en meta-análisis, a fin de lograr un tamaño acumulado que permita generalizaciones. Ésta es una práctica cada vez más recurrente debido al énfasis puesto en el rigor metodológico, más que en el mero tamaño de la

muestra; particularmente en contextos clínicos en que, como se mencionó previamente, las tasas de comorbilidad son elevadas, dificultando la obtención de muestras de tamaño suficiente.

## CONCLUSIÓN

Con base en estos resultados se pueden utilizar los dos indicadores de asimetría frontal detectados a manera de tendencias, en el ámbito de la investigación. Asimismo, se recomienda para trabajo posterior el estudio de las variaciones metabólicas presente en estos grupos diagnósticos, a fin de profundizar en el alcance de las variaciones inter-hemisféricas en regiones frontales y temporales. Por ejemplo, las variaciones en niveles de colina en regiones frontales de pacientes con depresión,<sup>14,19,20</sup> así como técnicas funcionales asociadas como el CT/PET y la espectroscopia *multivoxel* que marcan a neuroreguladores como dopamina o a metabolitos útiles asociables a alteraciones de membrana y receptores marcados mediante técnicas de inmunoensayo. Que por ahora basta decir que están en curso.<sup>21,22</sup>

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Fondo CPALC para la investigación como institución registrada en RENIACYT.

## REFERENCIAS

1. Coan JA, Allen JJB. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biol Psychol* 2004; 67: 7-49.
2. Allen JJB, Urry HL, Hitt SA, Coan JA. The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology* 2004; 41: 269-80.
3. Harmon-Jones E, Allen JJB. Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: Covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *J Abnorm Psychol* 1997; 106: 159-63.
4. Siciliani, O, Schiavon M, Tansella M. Anxiety and EEG alpha activity in neurotic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1975; 52: 116-31.
5. Nowak S, Marczyński T. Trait Anxiety is reflected in EEG alpha response to stress. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1981; 52: 175-91.
6. Grillon C, Buchsbaum M. EEG topography of response to visual stimuli in generalized anxiety disorder. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1987; 66: 337-48.
7. Ulett G, Glesser G, Winkour G, Lawler A. The EEG and reaction to photic stimulation as an index of anxiety-proneness. *Electroencephalography*

and *Clinical Neurophysiology* 1953; 5: 23-32.

8. Oathes D, Ray W, Yamasaki A, Borkovec T, Castonguay L, Newman M. Worry, generalized anxiety disorder, and emotion: Evidence from the EEG gamma band. *Biological Psychology* 2008; 79: 165-70.
9. Nitschke JB, Heller W, Palmieri PA, Miller GA. Contrasting patterns of brain activity in anxious apprehension and anxious arousal. *Psychophysiology* 1999; 36: 628-37.
10. Hinrikus H, Suhhova A, Bachmann M, Aadamasoo K, Vohma Ü, Lass J, Tuulik V. Electroencephalographic spectral asymmetry index for detection of depression. *Medical & Biological Engineering & Computing* 2009; 47: 1291-9.
11. Debener S, Beauducel A, Nessler D, Brocke B, Heilemann H, Kayer J. Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? *Neuropsychobiology* 2000; 41: 31-7.
12. Heller W, Nitschke J. The puzzle of regional brain activity in depression and anxiety: The importance of subtypes and comorbidity. *Cognition Emotion* 1998; 12: 421-47.
13. Cloninger CR. Implications of comorbidity for the classification of mental disorders: The need for a psychobiology of coherence. In: Maj M, Gaebel W, López-Ibor JJ, Sartorius N eds. *Psychiatric Diagnosis and Classification*. London: John Wiley & Sons; 2002, p. 79-105.
14. Kimiskidis V, Triantafyllou N, Kararizou E, Gatzonis S, Fountoulakis K, Siatouni A, Loucaidis P, et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6: 28.
15. Bruder GE, Fong R, Tenke CE, Leite P, Towey JP, Stewart JE, McGrath PJ, et al. Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: A quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 939-48.
16. Gotlib IH, Ranganathand C, Rosenfeld JP. Frontal EEG alpha asymmetry, depression, and cognitive functioning. *Cognition Emotion* 1998; 12: 449-78.
17. Kentgen LM, Tenke CE, Pine DS, Fong R, Klein R, Bruder GE. Electroencephalographic asymmetries in adolescents with major depression: Influence of comorbidity with anxiety. *J Abnorm Psychol* 2000; 109: 797-802.
18. Smit DJA, Posthuma D, Boomsma DI, De Geus EJC. The relation between frontal EEG asymmetry and the risk for anxiety and depression. *Biol Psychol* 2007; 74: 26-33.
19. Malhi GS, Valenzuela M, Wen W y Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 31-43.
20. Nasrallah HA, Pettegrew JW. NMR spectroscopy in psychiatric brain disorders. 1a. Ed. Estados Unidos: American Psychiatric Press, Inc; 1995.
21. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd. Ed. NY: Psychology Press; 1988.
22. Pando I, Pulido M, Vera F. Cuestionario EV-POL confiabilidad y validez del instrumento en una muestra de pacientes mexicanos, *Rev Mex. de Neurol* 2009; 10: 1443-5.