

# Estrategias terapéuticas en el trastorno obsesivo-compulsivo

José Pifarré<sup>1,3</sup>  
 José Manuel  
 Menchón<sup>2,3</sup>  
 Julio Vallejo<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio  
 de psiquiatría  
 Hospital de Santa  
 María. Lleida

<sup>2</sup>Servicio  
 de Psiquiatría  
 Ciudad Sanitaria  
 y Universitaria  
 de Bellvitge  
 Universidad  
 de Barcelona

<sup>3</sup>ATOC. Asociación  
 de Trastornos  
 Obsesivo-Compulsivos  
 Barcelona

## Resumen

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es uno de los trastornos psiquiátricos que se ha beneficiado de mayores avances durante las dos últimas décadas, tanto desde el punto de vista etiopatogénico como terapéutico. Cada vez existen más estrategias terapéuticas que pueden ser útiles en el tratamiento del TOC, especialmente en los casos de TOC refractario. Se realiza una revisión crítica de las distintas estrategias terapéuticas en el TOC, especialmente la clomipramina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la terapia de conducta. Se describen diversas estrategias de potenciación, y algunas alternativas terapéuticas en fase todavía de experimentación, como la estimulación magnética transcraneal y la plasmaféresis. Sin embargo, al efectuar esta revisión aparecen diversas controversias: Primero: distintos artículos utilizan diferentes definiciones de refractariedad, haciendo más difícil la comparación entre los distintos estudios. Segundo: los pacientes de distintos estudios no son directamente comparables, con la posibilidad de inclusión de pacientes del espectro obsesivo, pacientes con comorbilidad con otros trastornos y también una mala diferenciación entre idea obsesiva - idea obsesivoide, y entre compulsión e impulsión. Finalmente, no existe un consenso acerca de cuál debe ser el tratamiento de primera elección, y si distintos tipos de pacientes se benefician diferencialmente de unos u otros tratamientos.

**Palabras clave:** Trastorno obsesivo-compulsivo. Tratamiento. Revisión.

## Summary

Obsessive-compulsive disorder (OCD) has greatly benefited from etiopathogenic and therapeutic research during the last two decades. Every year more therapeutic strategies useful in OCD patients appear, specially for refractory cases. A critical review of OCD treatment is reported, including clomipramine, serotonin selective reuptake inhibitors and exposure and response prevention. Different augmentation strategies are also reported, and also some experimental therapies, like plasmapheresis and transcranial magnetic stimulation. However, different controversial subjects must be addressed: First: different definitions of refractory patients are found in the

literature, making different studies more difficult to compare. Second: patients from different studies are not directly comparable, with the possibility of inclusion of obsessive-compulsive spectrum disorders, comorbidity with other disorders and no differentiation between compulsions and impulsions. Finally, there is no consensus about which is the first-line treatment, and if different subtypes of patients must have different treatments.

**Key words:** Obsessive-compulsive disorder. Treatment. Review.

## Introducción

A lo largo de la historia de la psiquiatría, especialmente antes del uso de la clomipramina, los tratamientos utilizados en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) han sido numerosos y muy variados (Prat y cols, 1971) probablemente en el contexto de una ineficiencia terapéutica. Esta situación ha cambiado durante las dos últimas décadas, a partir de la constatación de la eficacia de la clomipramina (Fernández de Córdoba y López-Ibor, 1967; Montgomery, 1980) y más tarde de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Perse y cols, 1987; Pigott y cols, 1990; Jenike y cols, 1990) y de la terapia de conducta (Baer y Minichiello, 1990).

## Consideraciones generales del tratamiento del TOC

### ¿El trastorno obsesivo-compulsivo, responde a placebo?

Clásicamente, en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, (a diferencia de otros trastornos de ansiedad y de trastornos depresivos no melancólicos), se ha descrito una respuesta prácticamente nula a

Correspondencia:  
 José Pifarré  
 Servicio  
 de Psiquiatría  
 Hospital de Santa María  
 Avda. Alcalde Rovira Roure, 44  
 25198 Lleida

placebo (Montgomery, 1994; Vallejo, 1995), con cifras en general inferiores al 5% (Tabla 1). Sin embargo, estudios más recientes aumentan peligrosamente estos porcentajes. Los motivos probablemente sean diversos. Ente otros, creemos que se debe a la inclusión de sujetos de menor gravedad (Greist y cols, 1995), y probablemente también a la inclusión de pacientes con síntomas obsesivoides como si fueran obsesivos genuinos (Vallejo, 1995).

### ¿Es el tratamiento antiobsesivo equivalente al tratamiento antidepressivo?

La mayoría de los agentes antiobsesivos poseen también algún efecto antidepressivo, pero no todos los antiobsesivos son antidepressivos, ni todos los antidepressivos son antiobsesivos. Existirían básicamente las siguientes líneas de divergencia:

Primero, en general existe un consenso en afirmar que el efecto antiobsesivo es independiente del efecto antidepressivo (Piccinelli, 1995; Vallejo, 1995; Pifarré y cols., 1999).

Segundo, la respuesta farmacológica es más tardía en los TOC que en los trastornos depresivos, apareciendo en general diferencias respecto a placebo en el TOC a partir de la 5ª semana (Thoren y cols, 1980, Vallejo y cols, 1992), pero en muchas ocasiones no se obtiene una respuesta plena hasta las 10 o 12 semanas, e incluso más tarde (Alonso y cols, 2001). Por tanto, estudios controlados con períodos de seguimiento inferiores a 10 semanas no deberían considerarse realmente válidos en el tratamiento de estos pacientes.

Tercero, las dosis utilizadas en el TOC son más elevadas (Pifarré y cols, 1999), estando en general en el límite máximo de las dosis autorizadas para los trastornos afectivos (Tabla 2). El no utilizar estas dosis en algún ensayo clínico podrá limitar las conclusiones extraídas de éstos.

Cuarto, el tratamiento farmacológico en el TOC tiende a ser indefinido, dado que las recaídas tras la supresión de tratamiento son frecuentes, tanto para la clomipramina (Thoren y cols, 1980; Vallejo y cols, 1992) como para los ISRS (Leonard y cols, 1991).

Quinto, no todos los antidepressivos poseen efecto antiobsesivo. Ninguno de los heterocíclicos de acción más noradrenérgica, como la desipramina o la nortriptilina han demostrado tener un efecto antiobsesivo primario (Thoren y cols, 1980; Insel y

Respuesta a placebo en estudios clásicos sobre el TOC	(%)
Montgomery, 1980	5
Thoren y cols, 1980	7
Mavissakalian y cols, 1985	0
De Veagh-Geiss y cols, 1989	4
Chouinard y cols, 1990	6,5
Mavissakalian y cols, 1990	0
Clom. Coll. Study Group (De Veagh-Geiss y cols, 1991)	3-5

Tabla 1. Respuesta a placebo en los estudios clásicos sobre el TOC. Se observa que los porcentajes suelen ser inferiores al 5%, a diferencia de lo encontrado en estudios recientes, en los que es notoriamente frecuente encontrar hasta un 20-30%

Fármaco	Dosis (mg/día)
Clomipramina	150-300
Fenelzina	45-90
Fluoxetina	20-80
Fluvoxamina	100-300
Paroxetina	20-60
Sertralina	50-200
Citalopram	20-60

Tabla 2. Dosis medias de fármacos antiobsesivos en el tratamiento del TOC. Obsérvense las altas dosis utilizadas

cols, 1985). Tampoco la terapia electroconvulsiva parece ser eficaz en los pacientes obsesivos primarios sin depresión (Vallejo, 1995; Vallejo, 2000).

Sexto, no todas las terapias antiobsesivas son tratamientos antidepressivos. Por ejemplo, ni la terapia de conducta específica del TOC ni la psicocirugía han demostrado su utilidad en pacientes depresivos (Vallejo, 2000).

### ¿Es el TOC un trastorno que responde bien a tratamiento?

La tendencia natural del TOC a la cronicidad ya se describe en los primeros estudios publicados sobre el pronóstico a largo plazo de esta patología (Pollit, 1957). Por desgracia, a pesar de la revolución terapéutica existente para este trastorno, hasta un 30% de los pacientes no responden a clomipramina, y la magnitud de la respuesta no supera el 50% (Thoren y cols, 1980; Vallejo y cols, 1988; De-Veagh-Geiss, 1991). El resultado obtenido con los ISRS y con la terapia de conducta es bastante similar (Pifarré y cols, 1999). En resumen, se puede considerar que hasta un tercio de pacientes no responden adecuadamente a pesar de tratamiento correcto (Alonso y cols, 2001). Este hecho implicará la necesidad de recurrir en numerosas ocasiones a estrategias terapéuticas de segunda línea en este tipo de pacientes.

### ***¿Existe un criterio de resistencia universal?***

La mayoría de los estudios presentan una heterogeneidad que hace difícil su comparación directa: distintos criterios diagnósticos, muestras de pequeño tamaño, períodos de seguimiento diversos, obtención indirecta de la información y ausencia de definiciones claras y operativizadas de respuesta o remisión.

Eisen y cols (1999) utilizan como criterio de remisión completa la ausencia de síntomas obsesivos durante un período de 8 semanas y como remisión parcial la presencia de síntomas obsesivos con una duración inferior a una hora diaria. Bajo estos criterios, sólo un 12% de sus pacientes presentan una remisión completa y sólo un 47% adicional alcanzan remisiones parciales.

Nosotros (Alonso y cols, 2001) utilizamos como criterio de respuesta la reducción del Y-BOCS igual o superior a 35% después de un ensayo de tratamiento mínimo de 12 semanas. Bajo este criterio, en una muestra de 60 pacientes, encontramos una respuesta a tratamiento adecuado a largo plazo en sólo un 37% de los pacientes.

### ***¿Es difícil el diagnóstico diferencial con otras entidades relacionadas con los criterios diagnósticos actuales?***

A pesar que el TOC es uno de los trastornos psiquiátricos más estables en el tiempo, actualmente el TOC se tiende a confundir con otros trastornos psiquiátricos con excesiva facilidad. La aparición del concepto del espectro obsesivo (Hollander, 1993) ha contribuido a aumentar esta confusión.

Existirían dos aspectos importantes en la génesis de la confusión: primero, la no diferenciación entre idea obsesiva - idea obsesivoide, ni entre compulsión - impulsión y, segundo, el fenómeno de la comorbilidad, ya que puede inducir a realizar dos diagnósticos allí donde sólo existe una entidad morbosa que se puede (eso sí) manifestar con clínica mixta (pensemos, por ejemplo, en las depresiones anacásticas).

Estas dos realidades (comorbilidad y espectro obsesivo), entre otras, podrían explicar la presencia de una respuesta a placebo en un porcentaje alto de pacientes, así como la eficacia ocasional de ciertos tratamientos (como algunas benzodiacepinas, la terapia electroconvulsiva o la terapia lumínica) en algunos estudios recientes.

Más allá del DSM-IV, Berrios (1995), desde la perspectiva psicopatológica, ha elaborado un modelo jerárquico de tres niveles, basado en el modelo europeo (y por tanto "no ateuico") sobre la definición de la obsesión y la compulsión.

- El primer nivel define la conducta obsesiva a partir de términos generales, como "repetición" o "rigidez". Este nivel no incluye los elementos subjetivos de análisis ni tampoco el discernimiento. Por tanto este nivel incorpora conductas como la perseverancia, tics, impulsiones, fobias y rumiaciones.
- El segundo nivel incluye elementos subjetivos de clasificación, como la resistencia, el sentimiento de interferencia, la lentitud, la indecisión y la parálisis. Este nivel concretiza un poco más, si bien sigue sin excluir síntomas puramente neurológicos, como las conductas repetitivas propias de algunos pacientes con lesiones cerebrales, y el "pensamiento forzado" propio de algunas epilepsias.
- El tercer nivel incluye elementos dirigidos a aumentar el grado distintivo, como la presencia de compulsiones y representaciones obsesivas, el escaso "insight" del TOC verdadero y los contenidos obsesivos típicos del TOC, como la violencia, la suciedad, el sexo y la religión, entre otros. Creemos, al igual que Berrios, que este nivel corresponde a un concepto de TOC con gran validez, equivalente al concepto europeo, y que tendría que ser el nivel a utilizar en los distintos ensayos clínicos.

Este modelo es interesante, ya que justifica la aparición de distinto "ruido" en la investigación de este trastorno, a partir de la inclusión de pacientes del primer y segundo nivel como obsesivos genuinos, y, a la vez puede servir de guía para depurar y dar homogeneidad a las muestras obtenidas a partir de criterios diagnósticos DSM-IV. Además, estudios recientes independientes, como el de Cath y cols (2001), estudio que utiliza la metodología del análisis factorial para distinguir entre impulsiones y compulsiones, parecen dar soporte a este modelo teórico.

### **Tratamientos de primera elección en el TOC**

Existen tres estrategias terapéuticas de eficacia bien contrastada en estudios controlados en pacientes obsesivos: Éstas son: clomipramina, ISRS y terapia de conducta.

## **Clomipramina**

El primer estudio sobre la eficacia de la clomipramina en el TOC data de 1967, año en que Fernández de Córdoba y López-Ibor (1967) describen la eficacia de este fármaco en 16 pacientes. Sin embargo, el primer estudio a doble ciego que conocemos se realizó en 1980 (Montgomery, 1980), y su uso como tratamiento antiobsesivo especialmente en los Estados Unidos de América no se generaliza hasta finales de los 80. Desde entonces, más de una quincena de estudios controlados han demostrado su superioridad versus placebo y versus otras estrategias farmacológicas (Vallejo y Pifarré, 1998), pudiéndose considerar como el tratamiento antiobsesivo prototipo, frente al cual cualquier estrategia terapéutica novedosa ha de demostrar su eficacia.

## **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

La aparición de este grupo farmacológico ha revolucionado el tratamiento tanto de los trastornos depresivos como de otros de menos prevalencia, como los trastornos obsesivos, especialmente desde el punto de vista de una mayor seguridad en sobredosis, una mayor tolerancia y una menor tasa de abandonos (Pigott y cols, 1990).

Todos los ISRS se han mostrado eficaces en el tratamiento del TOC. Al comparar éstos con la clomipramina, la eficacia de los ISRS parece ser similar a la de la clomipramina en los estudios a doble ciego. En cambio, los estudios de metaanálisis señalan una mayor eficacia de la clomipramina (Picinelli y cols, 1995; Greist y cols, 1995).

La falta de respuesta a un ISRS no tiene porqué significar una falta de respuesta a otros fármacos del mismo grupo, pudiendo existir respuestas a un ISRS aunque otros hayan sido ineficaces en un mismo paciente (Brawman-Mintzer y Lydiard, 1994). Sin embargo, ante un paciente resistente a un ISRS (a dosis y tiempos correctos) parece prudente probar otras estrategias terapéuticas (como clomipramina o estrategias de potenciación) antes que recurrir a otro ISRS.

## **Tratamientos conductuales y cognitivos para el TOC**

### *Terapia de conducta*

La terapia de conducta, concretamente la exposición in vivo y prevención de respuesta (EPR) se ha consolidado durante las dos últimas décadas como

una estrategia terapéutica de primera línea en el tratamiento del TOC (Baer y Minichiello, 1990). Una revisión estimó que aproximadamente el 80% de los pacientes eran clasificados como «mejorados» después de un ensayo adecuado con estas técnicas, alcanzando hasta un 80% de reducción en la sintomatología (Stanley y Turner, 1995). Los pacientes pueden alcanzar una mejoría significativa de sus síntomas en no más de 20 sesiones, incluso sin la presencia del terapeuta durante los ejercicios de exposición (Baer y Greist, 1997). A pesar de que un alto porcentaje de pacientes mejoran con la EPR, hay que tener en cuenta que un porcentaje no desdenable de pacientes rechazan o abandonan este tratamiento. Teniendo en cuenta todo esto, aproximadamente dos tercios de pacientes responden favorablemente a la EPR, aunque esto no quiere decir que estén asintomáticos tras el tratamiento (Stanley y Turner, 1995).

Los estudios de seguimiento muestran que la mayoría de pacientes mantienen sus beneficios terapéuticos a lo largo de varios años. Por ejemplo, en una revisión el grupo de Marks (O'Sullivan y cols, 1991) se observó que un 79% de los pacientes se mantenían «mejorados» o «muy mejorados» hasta 6 años después de haber completado el tratamiento con EPR, con una reducción media de su sintomatología en un 60%. Por contra, entre un 10% y un 18% de esos pacientes recibieron tratamiento adicional durante el período de seguimiento, lo que confirma la naturaleza crónica del TOC y la necesidad por parte del paciente de continuar con los ejercicios de autoexposición por períodos prolongados de tiempo.

### *Terapia cognitiva*

Es necesario mencionar el papel de las nuevas técnicas cognitivas en el tratamiento del TOC, que pueden suponer un atisbo de esperanza para aquellos pacientes que no responden a un ensayo adecuado de EPR, bien porque rechazan o abandonan los ejercicios de exposición, o bien porque sus síntomas predominantes son de tipo rumiativo. Hasta la fecha conocemos sólo cuatro estudios controlados sobre la eficacia de estas técnicas. Emmelkamp y cols (1980) fueron los primeros en investigar si la modificación de cogniciones (mediante la técnica de entrenamiento en autoinstrucciones de Meichenbaum) podría incrementar la eficacia de la exposición in vivo. Los resultados fueron negativos. En otro estudio (Emmelkamp y cols, 1988), el mismo grupo investigó la eficacia de la Terapia Racional Emotiva (TRE) de Ellis en el TOC, comparándola con la EPR. Los resultados mostraron que la TRE fue tan efectiva como la EPR. Sin embargo, otro estudio posterior (Emmelkamp y cols,

1991) mostró que el tratamiento combinado TRE-EPR no fue superior a la EPR sola. Finalmente, un excelente estudio de van Oppen y cols (1995) comparó los efectos de la terapia cognitiva, basada en la línea de Beck, con la exposición in vivo. Ambos tratamientos fueron igualmente eficaces, con una ligera superioridad de la terapia cognitiva.

## Estudios de metaanálisis sobre el tratamiento del TOC

Hemos comentado que existen tres tipos básicos de tratamiento (clomipramina, ISRS y ERP) que se han demostrado eficaces en el tratamiento del TOC. Nos preguntamos a partir de una revisión de la literatura cuál de ellos ha de ser el tratamiento de primera elección en el TOC.

### *Tratamiento farmacológico versus tratamiento psicológico*

Los escasos estudios que comparan los tratamientos psicológicos y farmacológicos en el TOC sugieren que ambos tratamientos tienen una eficacia general similar (Van Balkom y cols, 1994; Abramowitz, 1996). Sin embargo, la eficacia de las distintas estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como psicológicas, puede ser (y de hecho lo es) diferente según las características particulares de cada paciente.

Si se tienen en cuenta las recaídas y los abandonos terapéuticos, la eficacia de la terapia de conducta parece ser superior a la de los psicofármacos (Stanley y Turner, 1995). En esta línea, un estudio (Marks y cols, 1988), comparando terapia de conducta y clomipramina, encuentra una superioridad de la primera. Sin embargo, los métodos de evaluación del resultado de ambos tratamientos han sido, a menudo, diferentes y, por tanto, una comparación directa de los resultados es problemática. Además, es probable que el tipo y la gravedad de los pacientes de los distintos estudios no sea igual, ya que en general los estudios controlados de EPR han incluido predominantemente pacientes ritualistas (74), y sin síntomas afectivos añadidos.

### *Clomipramina versus ISRS*

Respecto a la comparación entre distintos tratamientos farmacológicos, un par de metaanálisis clásicos (Greist y cols, 1995; Piccinelli y cols, 1995) objetivan una mejoría superior con clomipramina que con los

ISRS, a pesar de que los estudios comparativos clomipramina versus ISRS no demuestran diferencias entre ellos. Este hecho se podría explicar también por un cambio en las características de las cohortes estudiadas (Fineberg, 1996), de manera que los estudios más modernos realizados con ISRS incluyan casos más leves y/o menos puros (pacientes que no se podrían incluir en el nivel más elevado del modelo jerárquico de Berrios (1995). Así se podría explicar también el peligroso aumento en las tasas de respuesta a placebo de los estudios más recientes (hasta en un tercio de los pacientes del grupo placebo (Greist y cols, 1995; Zohar y Judge, 1996), en comparación a las tasas menores al 5% de los estudios clásicos con clomipramina. La eficacia de los distintos ISRS parece ser similar entre ellos (Mundo y cols, 1997). Conclusiones similares se encuentran en revisiones recientes (Todorov y cols, 2000), en las que se critica además la idea aparecida en algunas guías clínicas en las que se recomendaba el uso de la clomipramina sólo después de dos o más tratamientos con ISRS (Expert Consensus Guideline series, 1997).

### *Subtipos clínicos y alternativas de tratamiento*

La sintomatología depresiva parece ser un indicador de menor eficacia de la terapia de conducta (Cox y cols, 1993). Estos autores realizan un meta-análisis, a partir de 25 estudios controlados, donde comparan la eficacia de clomipramina, fluoxetina y terapia de conducta. Concuyen que los tres tratamientos son eficaces, pero destacan que el tratamiento psicológico no mejoraba la sintomatología depresiva asociada, a diferencia de los fármacos.

La adherencia al tratamiento (cumplimiento con los ejercicios de auto-exposición) en sus fases iniciales es uno de los predictores más consistentes de buena respuesta a la EPR (De Araujo y cols, 1996). La presencia de trastorno esquizotípico de la personalidad predijo peor respuesta a la terapia de conducta en un estudio retrospectivo (Minichiello y cols, 1987), aunque otros autores encontraron que la presencia de varios trastornos de personalidad no afectaba al resultado del tratamiento conductual (Dressen y cols, 1997). Otros factores que predicen mala respuesta a la EPR son: género masculino (Basogly y cols, 1988), falta de motivación y pobre nivel intelectual (Hoogduin y Duivenvoorden, 1988). En cuanto al tipo de síntomas y su relación con la respuesta terapéutica, parece que pacientes con rituales de limpieza (Ravizza y cols, 1995) y comprobación son los que se podrían beneficiar más de la ERP, aunque pacien-

tes con otro tipo de síntomas (por ejemplo, con obsesiones de simetría, somáticas o de acumulación) han sido raramente incluidos en los estudios controlados de terapia de conducta (Ball y cols, 1996). Algunos autores han sugerido que los pacientes con rituales de limpieza responden mejor a estas técnicas que los comprobadores (Rachman y Hodgson, 1980). Nuestra experiencia clínica (Pifarré y cols, 1999) nos dice que los pacientes con predominio de rumiaciones obsesivas o rituales mentales tienden a beneficiarse menos de este tipo de terapia.

El hábito leptosomático, el componente psicasténico predominante, la hegemonía de pensamientos obsesivos, el entecimiento (Vallejo, 1995), la presencia de obsesiones atípicas somáticas y de simetría (Jenike y cols, 1997) y la coexistencia de síntomas sugestivos de fobia social (Carrasco y cols, 1992) pueden ser índices predictores de respuesta favorable a IMAOs, si bien harían falta estudios controlados para confirmar estos datos.

Respecto a los ISRS, un estudio (Mataix-cols y cols, 1999) con 354 pacientes encuentra que los enfermos con obsesiones y compulsiones de acumulación («hoarding») tienen una peor respuesta a los ISRS que otros tipos de pacientes, mientras que no hallan diferencias en otros subgrupos de síntomas (orden - simetría, contaminación - limpieza, comprobación - agresividad y sexual - religioso). Skoog y Skoog (1999) encuentran una peor evolución, tras cuatro décadas de seguimiento, en pacientes con predominio de rituales y obsesiones de contenido mágico. En nuestra experiencia (Alonso y cols, 2001), son los pacientes con predominio de rituales y obsesiones de contenido sexual y religioso los más resistentes a los abordajes combinados farmacológico y conductual.

A partir de estos datos escasos se puede concluir que se requieren estudios mejor controlados para poder establecer conclusiones acerca de la comparabilidad de los distintos tratamientos de primera línea para el trastorno obsesivo-compulsivo. Futuros estudios deberán investigar la especificidad de la respuesta a distintos tratamientos por distintos tipos de pacientes, con el fin de poder proporcionar el tratamiento más adecuado a cada paciente particular.

## Estrategias terapéuticas en el TOC resistente

Se describen brevemente a continuación las principales estrategias farmacológicas utilizadas como segunda elección en casos resistentes.

### **Tratamiento con clomipramina + ISRS**

La potenciación de clomipramina con ISRS se ha mostrado eficaz en estudios abiertos con pacientes resistentes previamente a clomipramina sola (Simeon y cols, 1990; Pallanti y cols, 1999). Probablemente, el mecanismo de potenciación es probablemente mixto: farmacocinético y farmacodinámico, ya que se ha observado que algunos ISRS aumentan los niveles plasmáticos de clomipramina.

### **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)**

Los IMAOs se han mostrado útiles en diversos estudios de casos únicos o pocos casos (Vallejo, 1995). Sin embargo, existe una ausencia relativa de estudios controlados de estos fármacos. Creemos que esta ausencia se debe más al olvido general de este grupo farmacológico que a una hipotética falta de eficacia de estos fármacos. Al olvidarlos, estaríamos desechando una estrategia terapéutica excelente tanto en el TOC como en otros trastornos, y estaríamos negando una terapia eficaz para pacientes resistentes a los tratamientos clásicos (IRS + terapia de conducta), y en otros pacientes en los que incluso este tratamiento podría considerarse de primera elección (Jenike y cols, 1997).

En un estudio controlado (Vallejo y cols, 1992) comparando clomipramina 225 mg/d y fenelzina 75 mg/d se encuentra una eficacia similar de ambos fármacos tras 12 semanas de tratamiento. La eficacia de ambos tratamientos fue independiente del grado de depresión basal. Por otro lado, Joffe y Swinson (1990) describen una mejoría con tranilcipromina de hasta un 41% en pacientes que no habían respondido previamente a clomipramina. En la línea contraria, un estudio más reciente a doble ciego con 64 pacientes con TOC sin depresión (Jenike y cols, 1997) encuentra una eficacia superior de la fluoxetina (80 mg/d) respecto a la fenelzina (60 mg/d) y a placebo. Creemos (Pifarré y cols, 1999) que hubiera sido interesante el utilizar dosis más altas de fenelzina (hasta 90 mg/d) y observar los resultados obtenidos.

Por contra, los estudios sobre IMAOs selectivos no parecen ser tan optimistas, no encontrando en la literatura estudios controlados sobre su eficacia en el TOC.

### **Antipsicóticos**

Se han utilizado antipsicóticos en el TOC desde el descubrimiento de estos fármacos, especialmente entre quienes ubicaban el TOC dentro de las psicosis

y en casos dudosos de comorbilidad TOC-esquizofrenia. Sin embargo, no encontramos en la literatura ningún estudio controlado que demuestre su eficacia como tratamiento principal. Es más, se han descrito empeoramientos de la sintomatología obsesiva y aparición de síntomas obsesivos en pacientes tratados con diversos antipsicóticos, sobretudo en el caso de los antipsicóticos atípicos (Pifarré y cols, 1999). Así, consideramos que los antipsicóticos no son un tratamiento válido en monoterapia para los verdaderos trastornos obsesivos.

En cambio, diversos antipsicóticos sí parecen ser útiles como estrategia de potenciación de IRS en casos resistentes. Entre ellos destacan los estudios clásicos con pimozide y haloperidol, en los que se recomendaba la potenciación en los casos de pacientes obsesivos con tics y/o personalidades esquizotípicas. Estudios más recientes con antipsicóticos atípicos (risperidona y olanzapina) parecen demostrar que esta estrategia puede ser también útil en pacientes obsesivos resistentes en general (McDougle y cols, 2000). Las dosis a utilizar son más bajas que las utilizadas en esquizofrenia (risperidona 1-4 mg/d y olanzapina 2-5 mg/d). No conocemos estudios ni con ziprasidona ni quetiapina.

Tabla 3.  
Criterios de suficiencia terapéutica para la realización de psicocirugía utilizados en nuestro medio (Gascón, 1999)

#### Criterios de suficiencia terapéutica para la realización de psicocirugía

- Se considerará resistente el paciente que haya seguido de forma adecuadamente documentada los siguientes intentos terapéuticos, tanto psicofarmacológicos como de terapia conductual:

##### Psicofármacos

- Uso de al menos 2 inhibidores de la recaptación de serotonina distintos, uno de los cuales debe ser clomipramina.
- Además, uso de al menos dos fármacos potenciadores añadidos a un inhibidor de la recaptación de serotonina. Se incluyen: Litio, L-triptófano, clonacepam, buspirona, fenfluramina y carbamacepina. También se incluye el uso asociado de antipsicóticos: haloperidol o pimozide.
- Uso de al menos un inhibidor de la MAO
- La duración será de un mínimo de 10-12 semanas
- La dosis será hasta la máxima tolerada, o bien, en mg/d
  - Clomipramina 300 mg
  - Fluoxetina 80 mg
  - Fluvoxamina 300 mg
  - Sertralina 200 mg
  - Paroxetina 80 mg
  - Fenzelzina 90 mg (ó 1,2 mg por kg de peso)
  - Tranilcipromina 60 mg

##### Terapia conductual

- Uso de terapia de exposición y/o de prevención de respuesta.
- Uso de cualquiera de las anteriores asociadas a técnicas de modelado, intención paradójica, inundación, implosión o parada del pensamiento.
- La duración será de un año (o un mínimo de 30 sesiones), o bien, hasta que se demuestre fehacientemente la incapacidad para tolerar la ansiedad asociada a la terapia por parte del paciente.

## Psicocirugía del TOC

La psicocirugía se considera actualmente un tratamiento útil y eficaz en pacientes con TOC resistentes a los tratamientos habituales (Jenike, 1998). Los criterios de inclusión son estrictos, producto probablemente más de la notoriedad de esta técnica que por su yatrogenia real, prácticamente mínima con las técnicas actuales.

En la Tabla 3 se muestran los criterios de suficiencia terapéutica para la realización de psicocirugía en nuestro medio (Gascón, 1999).

## Otras terapias biológicas

### Plasmaféresis - gammaglobulina intravenosa

Recientemente se ha publicado un estudio controlado en el que ambos métodos se muestran superiores a placebo en el tratamiento del TOC infantil y síndrome de Gilles de la Tourette (Perlmutter y cols, 1999). Este tratamiento podría ser específico de un subgrupo



de pacientes obsesivos, ya que un estudio abierto posterior no ha encontrado eficacia en pacientes obsesivos de inicio infantil sin exacerbaciones post-estreptocócicas (Nicolson y cols, 2000).

Estos hallazgos irían a favor de quienes defienden que ciertos pacientes con TOC infantil se incluirían dentro del acrónimo PANDAS (paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococals infections - trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes relacionados con infecciones estreptocócicas) (Sweedo y cols, 1998), y abre un nuevo campo de investigación y de terapia en este subgrupo de pacientes.

### Estimulación magnética transcraneal (TMS)

La estimulación magnética transcraneal utiliza un campo magnético en áreas localizadas de la superficie del cerebro (hasta una profundidad de 1 a 2 cm). Esta técnica se ha estudiado preferentemente en pacientes depresivos, si bien existen también algunos casos en la literatura de su posible uso en pacientes obsesivos. Todavía es temprano para extraer conclusiones válidas acerca de su posible utilidad en este tipo de trastornos, especialmente a partir de los resultados del estudio negativo a doble ciego con TMS versus TMS simulada en 18 pacientes obsesivos (Alonso y cols, 2001).

### Conclusiones

El TOC es un trastorno heterogéneo en su naturaleza y es posible que distintos subgrupos de pacientes respondan diferencialmente a distintos abordajes terapéuticos. En el momento actual, el tratamiento de elección es combinado, es decir, farmacológico y psicológico.

El tratamiento farmacológico de elección creemos que todavía es la clomipramina para muchos enfermos (especialmente los más graves), dada su aparente mayor eficacia en los estudios de metaanálisis revisados. Sin embargo, existirían bastantes casos en los que deban utilizarse inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, debido a la mala tolerancia de dosis altas de clomipramina y a la necesidad de asegurar un buen cumplimiento en tratamientos prolongados. El resto de tratamientos farmacológicos en general serían de segunda elección y casi siempre (excepto en el caso de los IMAOs), como estrategia de potenciación del tratamiento principal. Antes de desechar un tratamiento hay que haberlo utiliza-

do a dosis altas (300 mg/d de clomipramina o equivalente), tiempos largos (12 semanas a dosis correctas), y haber descartado otros diagnósticos.

El tratamiento psicológico de elección creemos que todavía es la terapia de conducta en sus diferentes modalidades (exposición in vivo e imaginada, prevención de respuesta, paro del pensamiento...), sin olvidar los nuevos estudios con técnicas cognitivas, las cuales pueden convertirse en un futuro en estrategias de primera elección en algunos pacientes.

En pacientes que no respondan a estos tratamientos, habrá que considerar en iniciar estrategias de potenciación y de combinación, así como diversos tratamientos experimentales, antes de considerar al paciente como resistente a tratamiento, y, por último, en pacientes todavía resistentes, la psicocirugía puede abrir un atisbo de esperanza para eliminar el sufrimiento que padecen estos pacientes.

### Bibliografía

- Abramowitz JS. Variants of exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Behavior Therapy* 1996;27:583-600.
- Alonso P, Menchón JM, Pifarré J, Mataix-cols D, Torres LI, Salgado P, Vallejo J. Long-term follow up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 2001;62(7):535-40.
- Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón JM, Capdevila A, Vallejo J. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1143-5.
- Baer L, Minichiello WE. Behavioral treatment for obsessive-compulsive disorder. En: Noyes R, Roth M, Burrows GD. *Handbook of anxiety* (vol 4). Amsterdam: Elsevier Science, 1990;363-387.
- Baer L, Greist JH. An interactive computer-administered self-assessment and self-help program for behavior therapy. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl):23-8.
- Ball SG, Baer L, Otto MW. Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder in behavioral treatment studies: a quantitative review. *Behav Res Ther* 1996;33:47-51.
- Basoglu M, Lax T, Kasvikis Y, Marks MI. Predictors of improvement in obsessive-compulsive disorder. *J Anx Dis* 1988;2:299-317.
- Berrios GE. Trastorno obsesivo-compulsivo y enfermedad neurológica. En Vallejo J, Berrios GE. *Estados Obsesivos*. 2ª Edición. Barcelona: MASSON, 1995.
- Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Psychopharmacology of anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1994; Vol 1:51-79.



- Carrasco JL, Hollander E, Schneier FR *et al.* Treatment outcome of obsessive compulsive disorder with comorbid social phobia. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:387-91.
- Cath DC, Spinhoven P, Hoogduin CAL, Landman AD, van Woerkom TCAM, van de Wetering BJM, Roos RAC, Rooijmans HGM. Repetitive behaviors in Tourette's syndrome and OCD with and without tics: what are the differences? *Psychiatry Res* 2001;101:171-85.
- Chouinard G, Goodman G, Greist J, *et al.* Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 25(3):279-84.
- Cox BJ, Swinson RP, Morrison B, Lee PS. Clomipramine, fluoxetine and behavioral therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 1993;42:149-53.
- De Araujo LA, Ito LM, Marks MI. Early compliance and other factors predicting outcome of exposure for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996;169:747-52.
- De Veugh-Geiss J, Landau P, Katz R. Treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine. *Psychiatr Ann* 1989;19:97-101.
- De Veugh-Geiss J, Katz RJ, Landau P y cols. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder: Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:730-1.
- Dressen L, Hoekstra R, Arntz A. Personality disorders do not influence the results of cognitive and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *J Anx Dis* 1997; 11:503-21.
- Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD, Rasmussen SA. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999;60: 346-51.
- Emmelkamp PMG, Van der Helm M, Van Zanten B, Plochg I. Contributions of self-instructional training to the effectiveness of exposure in vivo: a comparison with obsessive-compulsive patients. *Behav Res Ther* 1980;18:61-6.
- Emmelkamp PMG, Visser S, Hoekstra R. Cognitive therapy vs exposure in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cognit Ther Res* 1988;12:103-14.
- Emmelkamp PMG, Beens H. Cognitive therapy with obsessive-compulsive patients: a comparative evaluation. *Behav Res Ther* 1991;29:293-300.
- Expert Consensus Gideline Series. Treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: Suppl: 3S-22S.
- Fernández de Córdoba E, Lopez-Ibor JJ. Monochlorimipramine en el tratamiento de pacientes psiquiátricos resistentes a otras terapias. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc* 1967;26:119.
- Fineberg N. Refining treatment approaches in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(5):13-22.
- Foa EB. Failure in treating obsessive-compulsives. *Behav Res Ther* 1979;17:169-73.
- Gascón J. Protocolo Trastorno obsesivo-compulsivo resistente (TOC). Servicio de neurocirugía y de psiquiatría. Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona. <http://personal.redestb.es/jgascon/tocsel.htm> Página visitada el día 12/02/99.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA y col. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(1):53-60.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA y col. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(2):57-65.
- Hollander E. Obsessive-compulsive spectrum disorders: an overview. *Psychiatric Annals* 1993;23(7):355-8.
- Hoogduin CAL, Duivenvoorden HJ. A decision model in the treatment of obsessive-compulsive neuroses. *Br J psychiatry* 1988;152:516-21.
- Insel T, Mueller EA, Alterman Y y cols. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry* 1985;20:1174-88.
- Jenike M, Baer L, Summergrad P y col. Sertraline in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Am J Psychiatry* 1990;147:923-8.
- Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154(9):1261-4.
- Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998;(35) Suppl:79-90.
- Joffe R, Swinson R. Tranylcypromine in primary obsessive-compulsive disorder. *J Anx Disord* 1990;4:365.
- Leonard HL, Sweedo SE, Lenane MC y col. A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:922-7.
- Marks I, Lelliot P, Basoglu M, Noshirvani H, Monteiro W, Cohen D, Kasvikis Y. Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive rituals. *Br J Psychiatry* 1988;152:522-34.
- Mataix-cols D, Rauch SL, Manzo P, Jenike MA, Baer L. Factor-analyzed symptom dimensions predict outcome with serotonin-reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1409-16.
- Mavissakalian M, Turner S, Michelson L, Jacob R. Tricyclic antidepressants in obsessive-compulsive disorder: antiobsessional or antidepressant agents? *Am J Psychiatry* 1985;142(5):572-6.
- Mavissakalian M, Jones B, Olson S. Absence of placebo response in obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990;178(4):268-70.

- McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:794-801.
- Minichiello WE, Baer L, Jenike MA. Schizotypal personality disorder: a poor prognostic indicator for behaviour therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Anx Dis* 1987;1:273-6.
- Montgomery S. Clomipramine in obsessional neurosis: A placebo-controlled trial. *Pharmaceutical Med* 1980; 1:189-192.
- Montgomery S. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. En: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B (eds.). *Current insights in obsessive-compulsive disorder*. Chichester: John Wiley & Sons, 1994.
- Mundo E, Bareggi SR, Pirola R y col. Long-term pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(1):4-10.
- Nicolson R, Sweedo SE, Lenana M, Bedwell J, Wudarsky M, Gochman P, Hamburger SD, Rapoport JL. An open trial of plasma exchange in childhood-onset obsessive-compulsive disorder without poststreptococcal exacerbations. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2000; 39(10):1313-5.
- O'Sullivan G, Noshirvani H, Marks I, Monteiro W, Lelliot P. Six-years follow-up after exposure and clomipramine therapy for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:150-5.
- Pallanti S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999;14(2):101-6.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garcey MA y col. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153-8.
- Perse T, Greist J, Jefferson J y col. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1543-8.
- Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C y col. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995;166:424-33.
- Pifarré J, Alonso P, Mataix-cols D y col. Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo: papel de los fármacos antiobsesivos y de la terapia de conducta. *Psiquiatría Biológica* 1999;6(3):128-38.
- Pigott T, Pato M, Bernstein S y col. Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:926-32.
- Pollit J. Natural history of obsessional states: a study of 150 cases. *Br Med J* 1957;26:194-8.
- Prat J, Vallejo J, Porta A. Terapéuticas biológicas. En: Montserrat Esteve S y cols (dors). *Patología obsesiva. XI Congreso Nacional de Neuropsiquiatría*. Málaga, 1971.
- Rachman S, Hodgson RJ. *Obsessions and compulsions*. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, 1980.
- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:368-73.
- Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:127-127.
- Simeon J, Thatté S, Wiggins D. Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull* 1990; 2:285-90.
- Stantley MA, Turner SM. Current status of pharmacological and behavioral treatment of obsessive-compulsive disorder. *Behav Ther* 1995;26:163-86.
- Sweedo SE, Leonhard HL, Mittelman BB y col. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): a clinical description of first fifty cases. *Am J Psychiatry* 1998;155:264-71.
- Thoren P, Asberg M, Cronholm B y cols. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1281-5.
- Todorov C, Freeston MH, Borgeat F. On the pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: is a consensus possible? *Can J Psychiatry* 2000;45(3):255-62.
- Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchón J. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992;161:665-70.
- Vallejo J. Tratamientos biológicos en los trastornos obsesivos. En: Vallejo J, Berrios GE (dirs.): *Estados obsesivos*. 2ª Edición. Barcelona: Massón, 1995.
- Vallejo J, Pifarré J. Tratamientos farmacológicos del trastorno obsesivo-compulsivo. *Psicofarmacología* 1998;2: 21-3.
- Vallejo J. Relación entre los estados obsesivos y los trastornos depresivos. En: Vallejo J, Gastó C. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: MASSON, 2000.
- Van Balkom AJLM, Van Oppen P, Vermeulen AWA, Van Dyck R y cols. A meta-analysis on the treatment of obsessive-compulsive disorder: a comparison of antidepressants, behavior, and cognitive therapy. *Clinical Psychology review* 1994;12:359-81.
- Van Oppen P, De Haan E, Van Balkom AJLM, Spinhoven P, Hoogduin K, Van Dyck R. Cognitive therapy and exposure in vivo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1995;33:379-90.
- Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 1996; 169(4):468-74.