



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Predictores de respuesta y evolución a largo plazo en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo tratados con Estimulación Cerebral Profunda

Lorea Mar Barrutia

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

TESIS DOCTORAL

**Predictores de respuesta y evolución a largo plazo
en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo
tratados con Estimulación Cerebral Profunda**



LOREA MAR BARRUTIA

Dirigida por Pino Alonso
2024

Imagen gráfica realizada por el Estudio Javier Jaén para el CCCB. 2022.

*Predictores de respuesta y evolución a largo plazo en
pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo
tratados con Estimulación Cerebral Profunda*

Memoria de tesis doctoral presentada por **Lorea Mar Barrutia**
para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida y tutorada por:

Dra. Pino Alonso Ortega

Profesora médica asociada

Departamento de Ciencias Clínicas

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Campus Bellvitge

Universidad de Barcelona

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Translacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Abril, 2024



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Bellvitge
Hospital Universitari



**Institut Català
de la Salut**

AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes que colaboraron desinteresadamente y que han hecho posible la realización de este trabajo. A los compañeros de la Unidad de TOC del Hospital de Bellvitge por brindarme la oportunidad de formar parte de su excelente equipo y su esfuerzo para la realización de este trabajo.

Lehenik eta behin, eskerrik asko ama eta aita, beti nire (gure) onduen egotiarren. Badakitx batzutan ez dala errexia ni zaintzia eta nire inguruen egotia, baina beti sentitu izan naz babestuta, maitatuta ta onartua. Oin arte lortutako dana ez zan posible izengo zuein laguntza ta presentzia barik. Ama, zugandik ikasi dot beti aurrera jarraitzen, indar ta kemenez bidien topautako zailtasunei aurre itxen. Aita, zure ikerketarako pasio eta gogo horreik barik hau ez zan posible izengo. Gilen eta Lide, zorionez, nire bizitzan oso garrantzitsuak izen zarie hasieratik. Zueikin bizitako esperientziak (burrukak, pistinako eta kotxeko jokuak, kirolak...) indartsuau in naute, maitasunez betetako inguru batetan.

Amama eta aititei, dauzenei (Miren) eta ez dauzenei (Ricardo, Ramon, Carmen), Barrutiatarrei eta Mar-tarrei, amapuntako ta aitapuntakuei, Adeli eta Antoniori. Eskerrik asko, hau be zueintzat da.

En segon lloc, als catalans. Això també es vostre. Als amics que m'he acompanyat des de la primera etapa a Barcelona. En arribar a la gran ciutat, vaig trobar la millor companyia. Neus, Borja, Barbi, Marta, Aina, OC, Carmen, Tomàs, Quim, Rosa, Romeritas, Anita. Mil gràcies per omplir amb felicitat, amor i diversió tots aquests anys. Sou casa, sou família. Vos estim i vos enyor. Al catalans que heu arribat en una etapa més tardana però no menys important. Clara, Cris, Meri, Alexander, Albert, Laura, Ester, Antonio, Sandra. Gràcies per ser-hi aquests primers anys de contacte amb la vida adulta. També, vos estim i vos enyor. Als Lladó, especialment al Joan i la Maribel, moltes gràcies, de tot cor, per acceptar-me a la vostra família com una més.

A mis compañeros del Hospital Universitario Araba-Sede Santiago, gracias por vuestro apoyo para que pudiera seguir con este proyecto.

Estimada Queralt, gràcies, per tant i per tot. Per triar ser la meva companya a la vida. Per fer aquest camí menys dur i més bonic. Per ser la calma i tranquil·litat quan era una tempesta. I, sobre tot, per donar-me suport, per molt que, a vegades, sembli que no ho necessiti, per llegir-me així com sóc.

Por último, gracias Pino. Tuve la suerte de cruzarme contigo desde mi primer día en psiquiatría. Aún recuerdo y perdura mi inicial fascinación ante tu genialidad, empatía y fortaleza. La curiosidad tan contagiosa que transmites por los estados obsesivos, ha marcado sin duda mi camino y genera en mí ese deseo de querer saber más. Eres para mí un ejemplo de lucha, tenaz, alegre e imperturbable, y de refugio donde recuperar la ilusión por la psiquiatría y la curiosidad por la investigación.

Es menester que cultives enormes amistades
que quienes te rodean y quieran sepan lo que eres
que te hagas un círculo de hogueras y enciendas en el centro de tu habitación
una estufa siempre ardiente donde se mantenga el hervor de tus sueños.

Si eres una mujer fuerte
protégete con palabras y árboles
e invoca la memoria de mujeres antiguas.

Gioconda Belli
Consejos para la mujer fuerte

FINANCIACIÓN

Los proyectos de investigación de esta tesis fueron financiados a través de subvenciones del Instituto de Carlos III (PI18/00856, PI19/01184) y fondos FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional), una manera de construir Europa. Agradecemos al Programa CERCA/Generalitat de Catalunya por su soporte institucional.

ÍNDICE

	Pág.
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	16
ENUMERACIÓN DE ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS	17
INTRODUCCIÓN - MARCO TEÓRICO	18
1) Trastorno Obsesivo Compulsivo	
a) Manifestaciones clínicas	18
b) Calidad de vida	23
c) Patogénesis	25
d) Diagnóstico diferencial	32
e) Tratamiento	36
f) Concepto del Trastorno Obsesivo Compulsivo resistente	41
2) Neurocirugía en el Trastorno Obsesivo Compulsivo	42
a) Historia	42
b) Estimulación cerebral profunda	42
i) Mecanismo de acción	44
ii) Dianas terapéuticas de la Estimulación Cerebral Profunda	45
iii) Predictores de respuesta de la Estimulación Cerebral Profunda	48
c) Otras técnicas de neuromodulación	50
i) Terapia Electroconvulsiva	50
ii) Estimulación Magnética Transcraneal	51
iii) Estimulación Transcraneal de Corriente Directa/Estimulación Transcraneal de Corriente Alterna	52
HIPÓTESIS	54
OBJETIVOS	55
MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	56
DISCUSIÓN	80
1) Eficacia y seguridad a largo plazo	85
2) Factores predictores de respuesta	84

3) Diferencias en la respuesta clínica según el sexo	89
4) Limitaciones y fortalezas	92
CONCLUSIONES	94
BIBLIOGRAFÍA	96

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Pág.
<i>Tabla 1:</i> Criterios diagnósticos del TOC DSM-5. 300.3 (F42)	23
<i>Figura 1:</i> Modelo neurobiológico integrador del TOC	30
<i>Figura 2:</i> Dianas terapéuticas principales de la ECP	48
<i>Tabla 2:</i> Resumen de modalidades de neuromodulación en el tratamiento del TOC	54

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ALIC: brazo anterior de la cápsula interna

AMS: área motora suplementaria

BNST: núcleo del lecho de la estría terminal

CCA: corteza cingulada anterior

COF: corteza orbito frontal

COFm: corteza orbito frontal medial

CPF: corteza prefrontal

CPF DL: corteza prefrontal dorso-lateral

CPF DM: corteza prefrontal dorso-medial

CSTC: circuito corticoestriato-talamocortical

DSM: Diagnostic and Statistical Manual

ECP: estimulación cerebral profunda

EMT: estimulación magnética transcraneal

GPe: globo pálido externo

GPI: globo pálido interno

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina

ITP: pedúnculo talámico inferior

NAc: núcleo accumbens

NST: núcleo subtalámico

EPR: exposición con prevención de respuesta

SNi: sustancia negra

tACS: estimulación transcraneal con corriente alterna

TCC: terapia cognitiva conductual

tDCS: estimulación transcraneal con corriente continua

TOC: trastorno obsesivo compulsivo

VC/VS: cápsula ventral/estriado ventral

Y-BOCS: Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown

ENUMERACIÓN DE ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

Tesis en formato de compendio de artículos.

La tesis incluye los siguientes 2 artículos.

1. **Lorea Mar-Barrutia**, Oliver Ibarrondo, Javier Mar, Eva Real, Cinto Segalàs, Sara Bertolín, Marco Alberto Aparicio, Gerard Plans, José Manuel Menchón, Pino Alonso. Long-term comparative effectiveness of deep brain stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. Brain Stimulation. 2022, Septiembre-Octubre; 15(5): 1128-1138.

De acuerdo a JCR: factor de impacto 9.184 y Cuartil 1. Área de conocimiento de Neurociencias y Neurología Clínica.

2. **Lorea Mar-Barrutia**, Oliver Ibarrondo, Javier Mar, Eva Real, Cinto Segalàs, Sara Bertolín, Marco Alberto Aparicio, Gerard Plans, José Manuel Menchón, Pino Alonso. Sex differences in clinical response to Deep Brain Stimulation in resistant Obsessive-Compulsive Disorder. Span J Psychiatry Ment Health. 2024 Feb 7:S2950-2853(24)00013-9. doi: 10.1016/j.sjpmh.2024.01.006

De acuerdo a JCR: factor de impacto 9.2 y Cuartil 1. Área de conocimiento de Psiquiatría.

INTRODUCCIÓN

1. El Trastorno Obsesivo Compulsivo

Manifestaciones clínicas

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una enfermedad neuropsiquiátrica que afecta al 2-3% de la población general(1). Su inicio en la niñez, la pubertad o la edad adulta temprana, períodos críticos en el desarrollo relacional y académico de las individuos, comporta que, a menudo, conlleve un deterioro sustancial del funcionalismo familiar, social, académico y laboral a largo plazo de quienes lo padecen (2).

El trastorno se caracteriza por la presencia de dos fenómenos clínicos íntimamente relacionados: las obsesiones y las compulsiones o rituales. Las obsesiones se definen como pensamientos, imágenes o impulsos de naturaleza intrusiva, repetitiva y persistente, que causan, por su contenido, intenso malestar o ansiedad. Las compulsiones o rituales son conductas o actos mentales de carácter repetitivo que se llevan a cabo para reducir el malestar o la angustia provocados por las obsesiones. Además de las compulsiones, otro elemento conductual fundamental para entender el TOC, son las conductas de evitación, que incluyan todas aquellas acciones que los pacientes llevan a cabo de forma activa o pasiva, para evitar la aparición de obsesiones, y que contribuyen significativamente al deterioro funcional de los pacientes. Según el DSM 5, tanto las obsesiones como las compulsiones deben generar un nivel de malestar o deterioro funcional clínicamente significativo y consumir al menos 1 hora de tiempo al día para poder realizar el diagnóstico de TOC (3). En la tabla 1 se definen los criterios diagnósticos del TOC según el DSM-5. Aunque tradicionalmente el TOC se había considerado un trastorno de ansiedad y como tal se le clasificaba en los manuales diagnósticos de psiquiatría, el DSM5 estableció un nuevo grupo diagnóstico, independiente de los trastornos de ansiedad, para incluir al TOC y otros trastornos asociados al mismo como el trastorno dismórfico corporal, el trastorno de acumulación, la tricotilomanía

(trastorno de arrancarse el pelo), el trastorno de excoriación (rascarse la piel), el trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados inducidos por sustancias/medicamentos, el trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados debidos a otra afección médica, otros trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos relacionados especificados, y otros trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos relacionados no especificados (p. ej., trastornos de conductas repetitivas centradas en el cuerpo, celos obsesivos)(3). De acuerdo al DSM5 estas entidades compartirían con el TOC algunas similitudes clínicas y terapéuticas, aunque esta cuestión sigue sometida a debate.

Las dimensiones clínicas más habituales entre los pacientes con TOC incluyen las obsesiones de contaminación y los rituales de lavado/limpieza, las dudas y los rituales de comprobación, la necesidad de orden y simetría asociada o no al pensamiento mágico, los pensamientos e imágenes de contenido agresivo, y las obsesiones de temática sexual o religiosa(4).

Los manuales diagnósticos establecen que, al menos en algún momento de la enfermedad, el paciente con TOC reconoce sus síntomas como irreales, absurdos o excesivos, si bien esta capacidad de introspección puede estar limitada en algunos pacientes y especialmente en los niños. De hecho, tradicionalmente, la conciencia de absurdo de las obsesiones se consideraba un criterio diagnóstico para el TOC, y la falta de introspección, en cambio, como un sello distintivo de la psicosis y el pensamiento delirante. Sin embargo, actualmente se reconoce que algunos pacientes con TOC pueden mostrar una falta de percepción o una percepción reducida acerca de lo irracional de sus síntomas. Por ello el DSM-5 establece que uno de los especificadores del TOC debe referirse a la capacidad de introspección del paciente, que se define como buena o aceptable, poca o con ausencia de introspección/con creencias delirantes. Es importante recordar que, aunque la mayoría de los pacientes obsesivos reconocen la falta de sentido de sus obsesiones, el intenso malestar emocional que las acompaña dificulta el no llevar a cabo rituales una vez estos se han instaurado como mecanismo de reducción de la ansiedad.

A pesar de que el TOC está clasificado por la OMS como una de las enfermedades más incapacitantes (5,6), solamente una parte de los afectados busca ayuda psicológica o farmacológica(7). Estudios basados en encuestas comunitarias describen que únicamente entre el 34 y el 40% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de TOC han recibido tratamiento en alguna ocasión para su patología (8,9). Un problema relacionado con la baja búsqueda de ayuda es el retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento(7). En el 1997, Hollander y cols. describieron un retraso de 16 años desde la aparición de los síntomas hasta la búsqueda de ayuda profesional en los pacientes con TOC(10), y un estudio reciente realizado por Hezel y cols. en el 2022 encontraron 11 años de retraso en el diagnóstico. En nuestro medio, Belloch y cols. describen una demora media superior a los 3 años en la búsqueda de ayuda profesional entre los pacientes con TOC, siendo especialmente tardía en aquellos sujetos con menor insight sobre lo absurdo de sus síntomas y menor conciencia de la repercusión funcional de los mismos(11). Algunos estudios sugieren que la duración de la enfermedad sin tratamiento está relacionada con una mayor gravedad y complejidad clínica, incluido el desarrollo de comorbilidades físicas y psiquiátricas(12). Por estas razones, es fundamental una identificación y manejo tempranos de los síntomas obsesivos para minimizar su impacto y evitar la evolución hacia la cronicidad de la enfermedad.

A lo largo de su vida, el 90 % de los pacientes con TOC cumplen criterios para al menos otro diagnóstico psiquiátrico(13), por lo que es fundamental detectar dichas comorbilidades a la hora de plantear un tratamiento holístico de los pacientes que presentan este trastorno. Los diagnósticos comórbidos más comunes son los trastornos de ansiedad (75,8%), incluidos el trastorno de pánico, la fobia social, las fobias específicas, el trastorno de estrés postraumático(14) y el trastorno por uso de sustancias (sobre todo alcohol)(15). Otras comorbilidades comunes incluyen trastornos del estado de ánimo, en particular trastorno depresivo mayor y trastornos del control de los impulsos. Es especialmente

reseñable la asociación en las formas de inicio infantil del TOC entre la clínica obsesiva y la comorbilidad con el trastorno por tics y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (15). Algunos estudios sugieren que estas manifestaciones del TOC podrían constituir formas de la enfermedad asociadas al neurodesarrollo, y mostrar un mejor evolución a medio/largo plazo, con tasas de resolución de los síntomas al alcanzar la vida adulta en alrededor del 50% de los pacientes)(16).

El riesgo de suicidio en personas con TOC es alto(17). En una encuesta comunitaria, el 63% de las personas con TOC habían experimentado pensamientos suicidas y el 26% habían intentado suicidarse(18). Las características que se relacionan con elevado riesgo de intentos de suicidio son la comorbilidad con depresión(19), el trastorno de estrés postraumático, el abuso de sustancias(20), los trastornos del control de los impulsos, el trastorno por tics(21), intentos autolíticos previos o ideas de muerte(22), el trastorno intermitente explosivo (23) y las dimensiones obsesivas sexuales/religiosas(24) y de simetría y orden(25). Asimismo, la ideación autolítica se asoció con un nivel educativo más bajo, mayores tasas de desempleo, trastornos de personalidad y antecedentes familiares de suicidio consumado(20,22). Dado que el 60% de las personas que se suicidan lo hacen en su primer intento(26), sería crucial identificar de manera proactiva la ideación autolítica y otras conductas relacionadas con el suicidio para prevenir el suicidio consumado en personas con TOC.

Tabla 1: **Criterios diagnósticos del TOC DSM-5. 300.3 (F42)**

Criterio A: Presencia de obsesiones, compulsiones o ambas:	
A. Las obsesiones se definen por (1) y (2): 1. Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan, en algún momento durante el trastorno, como intrusas o no deseadas, y que en la mayoría de los sujetos causan ansiedad o malestar importante. 2. El sujeto intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acto (es decir, realizando una compulsión).	Las compulsiones se definen por (1) y (2): 1. Comportamientos o actos mentales repetitivos que el sujeto realiza como respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que ha de aplicar de manera rígida. 2. El objetivo de los comportamientos o actos mentales es prevenir o disminuir la ansiedad o el malestar, o evitar algún suceso o situación temida; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están conectados de una manera realista con los destinados a neutralizar o prevenir, o bien resultan claramente excesivos
B. Las obsesiones o compulsiones requieren mucho tiempo (p. ej., ocupan más de una hora diaria) o causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.	
C. Los síntomas obsesivo-compulsivos no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica.	
D. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental.	
<i>Especificar si:</i> Con introspección buena o aceptable/con poca introspección/con ausencia de introspección/con creencias delirantes.	
<i>Especificar si:</i> El sujeto tiene una historia reciente o antigua de un trastorno de tics.	

Calidad de vida

El TOC está considerado por la OMS como uno de los diez trastornos más incapacitantes(6) ya que afecta directamente las capacidades funcionales y actividades de la vida diaria (autocuidado, tareas domésticas diarias, tareas sociales, ocio y aficiones), y puede llegar a dificultar enormemente las relaciones familiares y el desarrollo académico y laboral. Los pacientes invierten mucho tiempo en las obsesiones y compulsiones, y los aspectos bizarros y exagerados de los síntomas provocan vergüenza y pueden conducir al aislamiento social y empeoramiento afectivo. En los casos más severos, los pacientes pueden llegar a ver ocupado todo el día por sus obsesiones y compulsiones(27). El sufrimiento asociado al TOC grave puede llegar a ser tan severo que los pacientes no puedan soportarlo y soliciten la eutanasia. Así lo hicieron dos pacientes que no respondieron al tratamiento con ECP en una serie de 50 pacientes con TOC resistente al tratamiento convencional(28).

En un estudio realizado por Pérez-Vigil y cols. se asoció el TOC con un bajo rendimiento académico de manera global, teniendo más posibilidades de suspender cursos de la escuela obligatoria y menos probabilidad de alcanzar cada nivel de educación, desde la escuela primaria hasta los grados universitarios(29). La asociación fue mayor cuanto más precoz fue el diagnóstico y mayor el número de comorbilidades psiquiátricas. A pesar de ello, cuando se excluyeron los individuos con comorbilidades psiquiátricas relevantes, la magnitud de los resultados se atenuó, pero los pacientes con TOC todavía presentaron un deterioro significativo en los resultados educativos. Dichos resultados resaltan la necesidad de diagnosticar y tratar el TOC en una etapa temprana para aumentar las posibilidades de que las personas con TOC alcancen su potencial educativo. Dada la asociación directa entre el éxito académico y el éxito laboral(30), Pérez-Vigil y cols. realizaron un estudio poblacional para investigar la asociación entre el TOC y una serie de resultados de exclusión en el mercado laboral(31). El principal hallazgo fue que el TOC se asocia a una exclusión generalizada del mercado laboral. Aproximadamente el 18% de los

pacientes fueron tributarios de una pensión de invalidez, siendo esta proporción 16 veces más alta que en la población general, al 26% de los pacientes se les reconoció una incapacidad laboral a largo plazo y tenían 72% mayor probabilidad de estar desempleados a largo plazo en comparación con las personas no afectadas. El impacto del TOC en las medidas de exclusión del mercado laboral es únicamente superado por la esquizofrenia y es claramente superior a otros trastornos mentales comunes como los trastornos afectivos, trastornos de personalidad o trastorno por uso de sustancias(32).

Además del impacto en la vida del paciente, el TOC es un trastorno que afecta muy significativamente al entorno familiar y social de quien lo padece (33). En el ámbito familiar, un concepto importante es el de la acomodación familiar, que describe cómo las familias participan y se relacionan con los síntomas obsesivos de sus familiares, y que pueden oscilar desde estrategias óptimas como transmitir tranquilidad y dar apoyo para resistirse a la realización de los rituales, a conductas que en cambio, contribuyen a mantener el TOC, como participar en los rituales de los pacientes o favorecer las conductas de evitación llevando a cabo acciones por ellos para aliviar o prevenir la angustia. Durante el proceso terapéutico, es fundamental abordar la acomodación familiar al TOC, dado que la persistencia de estrategias y conductas familiares disfuncionales es un predictor de peores resultados del tratamiento(34).

Patogénesis

La etiología del TOC se entiende en términos del modelo de vulnerabilidad-estrés como una interacción compleja de factores biológicos (es decir, genéticos, epigenéticos, neuroanatómicos y neuroquímicos), procesos cognitivo-conductuales y factores ambientales. Los estudios de neuroimagen han ayudado a proporcionar una base cada vez más sólida para la construcción de modelos neurobiológicos de TOC, con un enfoque en el circuito corticoestriato-talamocortical (CSTC)(35) que se relaciona con los hábitos. En la figura 1 se muestra el modelo neurobiológico integrador del TOC realizada por Goodman y cols. que describe la disfunción de las vías CSTC que implican regiones corticales, el cuerpo estriado y el tálamo como principales elementos implicados en la fisiopatología del TOC(36). Las regiones corticales más relevantes para comprender el TOC son la corteza prefrontal (PFC), la corteza orbitofrontal (OFC), la corteza cingulada anterior (ACC), el córtex prefrontal ventromedial (vmPFC) y el córtex prefrontal dorsolateral (dlPFC). El circuito CSTC consiste en proyecciones regiones específicas de la corteza frontal que terminan en el cuerpo estriado y luego viajan por una vía directa (con acciones excitatorias) o indirecta (con acciones inhibitorias), a través de los ganglios basales al tálamo y finalmente regresa a través de proyecciones recurrentes a la misma región cortical para cerrar el circuito.

El cuerpo estriado es la estructura más grande de los ganglios basales y sirve como su principal región de entrada. Está compuesto por el núcleo caudado, el putamen y el estriado ventral, que contiene el núcleo accumbens (NAc). La principal estructura de salida de los ganglios basales es el complejo globo pálido interno (GPi)/sustancia nigra (SNi), que se proyecta en gran medida al tálamo. Otras estructuras relevantes dentro de los ganglios basales son el globo pálido externo (GPe) y el núcleo subtalámico (STN).

La mayoría de las proyecciones dentro de los ganglios basales, con la excepción del STN, son inhibitorias. Por tanto, el equilibrio general de inhibición y

excitación está determinado por las contribuciones relativas de los componentes directos e indirectos de la vía.

La vía directa se proyecta desde el cuerpo estriado hasta el GPi/SNi. La inhibición estriatal de GPi/SNi desinhibe el tálamo, produciendo un tono excitador neto. Por el contrario, la vía indirecta, se proyecta desde el cuerpo estriado hasta el GPe y luego al STN, antes de regresar al GPi/SNi y reincorporarse a la vía común(37). En esta vía, el cuerpo estriado inhibe el GPe, reduciendo así su inhibición sobre el STN. Asimismo, el STN puede activar el GPi/SNi, inhibiendo así el tálamo(38). Estos relés adicionales añaden un nodo de inhibición, lo que da como resultado un tono inhibitorio neto dentro del circuito. En los estudios de neuroimagen se ha constatado un aumento de la actividad de la vía excitatoria directa en los pacientes con TOC, con la consecuente hiperactivación de la vía CSTC, que se ha relacionado con la aparición de obsesiones y compulsiones(39-42).

El desarrollo de técnicas automatizadas de análisis de imágenes cerebrales, como la morfometría basada en vóxel (VMB), ha facilitado la investigación sistemática de la morfometría de todo el cerebro y ha aumentado la fiabilidad y reproducibilidad de los resultados. En uno de los primeros estudios de VMB en TOC, los pacientes presentaron un volumen más reducido de materia gris en la circunvolución frontal medial, la corteza orbitofrontal medial y la región insulo-opercular izquierda, y un aumento relativo en el volumen de materia gris bilateralmente en la parte ventral del putamen y en el cerebelo anterior(43). La gravedad de la enfermedad, la naturaleza de los síntomas y las comorbilidades no se relacionaron con los cambios descritos pero se concluyó que la edad contribuyó estadísticamente de manera significativa al aumento relativo observado en las áreas estriatales(43). Además, los pacientes con obsesiones agresivas y compulsiones de control presentaron una reducción del volumen de la amígdala en el hemisferio derecho, lo que sugiere que diferentes dimensiones de los síntomas podrían estar sustentadas por diferentes mecanismos neuronales. De acuerdo con estos datos, otros estudios también han descrito diferentes

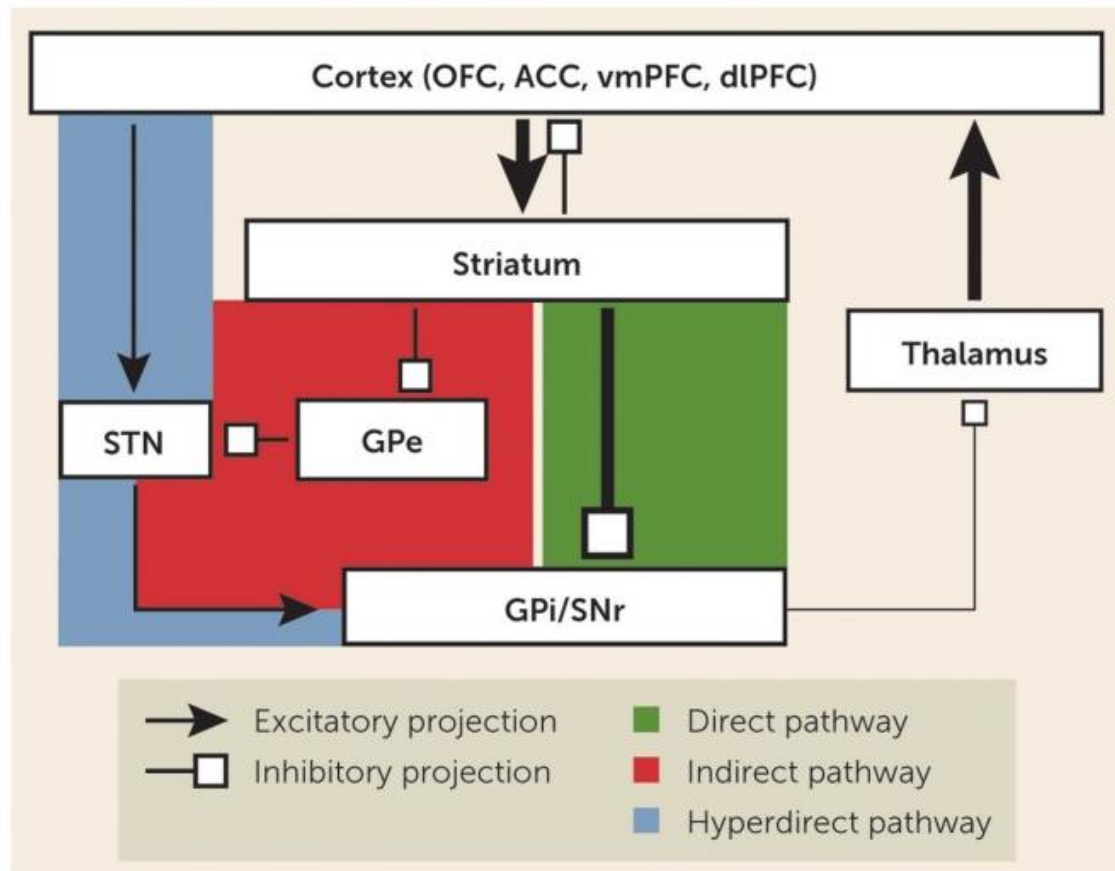
perfiles según la dimensión clínica, relacionando sintomatología agresiva con disminución del volumen de los polos temporales anteriores bilaterales y síntomas de contaminación asociado con un núcleo caudado más pequeño(44). A pesar de que dichos trabajos sustentan la hipótesis acerca de los circuitos neuronales del TOC, los tamaños muestrales relativamente pequeños pueden conducir a falsos positivos y falsos negativos. Por ello, se realizó un primer meta-análisis de la estructura cerebral en el TOC con 12 estudios de VMB que informó de una disminución del volumen de la corteza prefrontal dorsomedial y un aumento del volumen de los núcleos lenticulares bilaterales, consistente con la alteración del CSTC del TOC(45). La disminución del volumen prefrontal no es específica del TOC ya que se observó también en otros trastornos de ansiedad, mientras que el aumento del volumen del cuerpo estriado sí que es específico del TOC(46).

Posteriormente, un consorcio de centros de investigación a nivel internacional llevó a cabo un mega-análisis de datos agrupados de VBM de adultos con TOC y controles sanos. Dicho estudio constató que la corteza prefrontal dorsomedial y de la región opercular insular bilateral presentaba volúmenes más pequeños, con un mayor volumen del cerebelo en los pacientes con TOC(47). De acuerdo con un estudio anterior, se observaron efectos relacionados con la edad en las regiones estriatales y límbicas, con preservación del volumen del putamen y disminuciones de volumen más pronunciadas en las partes límbicas de la corteza temporal medial e inferior relacionadas con la edad. Además, se observó una covarianza estructurada alterada entre el cuerpo estriado ventral y la región del opérculo insular predominantemente en pacientes mayores(48). En conjunto, estos hallazgos sugieren que se producen cambios neuroplásticos en pacientes con TOC, que podrían ocurrir como resultado de la cronicidad de la enfermedad y/o los efectos a largo plazo de la medicación(49).

Los estudios del grupo de trabajo ENIGMA-OCD han tenido como objetivo evaluar más a fondo los cambios a lo largo del tiempo en las estructuras

neuroanatómicas relacionadas con el TOC (50), y demostraron una disminución del volumen hipocampal y un aumento bilateral del volumen del putamen en adultos con TOC en comparación con controles sanos(51). Ambos cambios fueron más pronunciados en pacientes con medicación. En este estudio, las reducciones en el volumen del hipocampo fueron más pronunciadas en aquellos con depresión comórbida, lo que coincide con la evidencia de que se encuentran cambios en el hipocampo en más trastornos además del TOC(52). Asimismo, se constató un aumento del volumen de globo pálido principalmente en adultos con TOC de inicio infantil, lo que sugiere que los cambios volumétricos del estriatal son el resultado de la cronicidad y el tratamiento de la enfermedad(49). En niños con TOC se encontró un mayor volumen del tálamo en individuos no medicados en comparación con controles sanos. Además, los pacientes con TOC medicados, tenían un corteza más delgada en las regiones frontal, temporal, parietal y occipital (en la muestra de adultos) y áreas de superficie más pequeñas en las regiones frontales (muestra pediátrica), mientras que los pacientes con TOC no medicados no diferían de los controles(53).

Figura 1. Modelo neurobiológico integrador del TOC realizado por Goodman y cols.(36)



ACC: corteza cingulada anterior; GPe: globo pálido externo; GPi: globo pálido interno; PFCdl: corteza prefrontal dorso-lateral; PFCvm: corteza prefrontal ventro-medial; SNr: sustancia negra; STN: núcleo subtalámico.

En relación a los hallazgos genéticos, los estudios familiares, en gemelos, de asociación y los más recientes análisis de Genome-Wide Association Study, (GWAS) nos han permitido avanzar en el conocimiento del papel de la predisposición genética en el desarrollo del TOC(54). Se ha constatado una susceptibilidad familiar al observar un riesgo 6,2 veces mayor de TOC en familiares de pacientes con TOC respecto a familiares de pacientes sanos(55). La heredabilidad basada en estudios de gemelos, es decir, la contribución de factores genéticos, se estima en un 27-65%(56,57). Los estudios de asociación iniciales describieron la asociación del TOC con algunos genes relacionados con la transmisión de las monoaminas (58), glutamato(59)), genes implicados en el desarrollo neuronal (BDNF(60-62)) y genes relacionados con factores hormonales (63,64)) Asimismo, se ha constatado que algunos subtipos de TOC podrían tener una mayor heredabilidad que otros, incluido el TOC de aparición temprana(65) y el TOC comórbido con trastorno por tics(66). Rosario-Campos y cols. estudiaron a 325 familiares de primer grado de 106 niños y adolescentes con TOC de inicio temprano (<18 años) y encontraron que, cuando se estratificaron según la presencia de un trastorno de tics comórbido, los familiares de los casos con trastorno de tics comórbido tenían un mayor riesgo de incidencia de TOC(67). También informaron que un diagnóstico comórbido de tics en los familiares era el mejor predictor de un diagnóstico de TOC (con un OR de 7,35). Las variantes genéticas en los sistemas catecolaminérgicos (HTR2A, HTR1B, SLC6A4, COMT), glutamatérgicos (SLC1A1, GRIN2B, DLGAP2, SLITRK5, DLGAP1) y neurotróficos (BDNF) se han asociado con la respuesta a los ISRS(60,62,68,69).

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) sirven para identificar variantes genómicas asociadas estadísticamente con un riesgo de desarrollar una enfermedad determinada(70). Establecen una asociación entre la frecuencia génica o alélica de millones de marcadores tipo SNP (polimorfismo de único nucleótido) sin hipótesis previa, a diferencia de los estudios de asociación de genes candidatos, permitiendo el descubrimiento de nuevos genes o vías de señalización implicadas(71). Los estudios de GWAS realizados hasta ahora han

indicado que el TOC es un trastorno poligénico con muchos loci de riesgo identificados de efecto pequeño(72-74). Recientemente Strom y cols. han publicado el estudio de GWAS en TOC con mayor tamaño muestral (14.140 casos de TOC y 562.117 controles) donde identifican el primer SNP significativo para TOC (rs2581789 en el cromosoma 3p21.1) y describen que todos los SNP combinados explican el 16% de la heredabilidad del TOC(75).

Los datos del GWAS también se pueden utilizar para generar un índice conocido como puntuación de riesgo poligénico (PRS) que estima el riesgo genético de un individuo para desarrollar una enfermedad particular utilizando solamente información genómica, y sin tener en cuenta variables ambientales u otros factores. Se calcula como la suma del número de alelos de riesgo que porta el individuo, ponderados según su impacto. Un estudio realizado por Alemany-Navarro y cols. estudiaron si una PRS podía predecir la respuesta al tratamiento en una muestra de pacientes con TOC. La PRS no predijo la respuesta al tratamiento, pero se encontró una asociación significativa entre la PRS y la gravedad del TOC, ya que la PRS fue un predictor de YBOCS basal y post tratamiento(76). Asimismo, y tal y como se describe en la literatura previa, el mejor predictor de la respuesta al tratamiento fue la edad. Por último, también se ha identificado bases genéticas específicas para las diferentes dimensiones clínicas del TOC(77,78). En otro estudio realizado por Alemany-Navarro y cols. encontraron bases genómicas específicas para cada dimensión evaluada(79). Por ejemplo, mostraron que, un gen que interviene en procesos apoptóticos cerebrales y cambios transcriptómicos (SETD3), estaba asociado con la acumulación y otro gen que interviene en funciones neurotróficas y en la síntesis de hormonas peptídicas y neurotransmisores, estaba asociado a los síntomas agresivos(79).

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial debe llevarse a cabo con los trastornos de ansiedad, el trastorno depresivo mayor, otros trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos relacionados, los trastornos de la alimentación, los tics (en el trastorno de tics) y movimientos estereotipados, los trastornos psicóticos, los trastornos del espectro autista (TEA), otros comportamientos de tipo compulsivo y el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva.

Trastornos de ansiedad: en éstos también pueden aparecer pensamientos recurrentes, conductas de evitación y preguntas repetitivas para tranquilizarse. En el caso del Trastorno de Ansiedad Generalizada, los pacientes no experimentan pensamientos intrusos si no preocupaciones anticipatorias y generalizadas en relación a distintos ámbitos de la vida real, y no suelen sentirse responsables de llevar a cabo acciones para impedir esas posibles consecuencias catastróficas, a diferencia de lo que sucede a los pacientes obsesivos con pensamiento mágico. Al igual que las personas con TOC, los individuos con fobia específica pueden tener una reacción de miedo a objetos o situaciones específicas; sin embargo, en la fobia específica, el objeto temido es mucho más circunscrito y no se presentan rituales si no conductas de evitación. En el trastorno de ansiedad social (fobia social), los objetos o las situaciones temidas se limitan a las interacciones sociales, y la evitación o la búsqueda de tranquilidad se centra en la reducción de este miedo social.

Trastorno depresivo mayor: los pacientes deprimidos suelen presentar rumiaciones congruentes con su estado de ánimo, centradas en eventos del pasado, que no se perciben como intrusivos y que no se acompañan de la necesidad de realizar rituales. Un aspecto importante a considerar en el diagnóstico diferencial del TOC es el de la depresión anancástica, una entidad diagnóstica en la que el paciente presenta obsesiones y compulsiones (con frecuencia de duda y comprobación) limitados al momento en que se produce un

episodio depresivo de características habitualmente endógenas. El curso episódico y recortado de los síntomas obsesivos, muy poco frecuente en el TOC primario, debe hacernos considerar esta entidad(80).

Otros trastornos obsesivo-compulsivos y trastornos relacionados: en el trastorno dismórfico corporal, las obsesiones y compulsiones se limitan a la preocupación por la apariencia física, y en la tricotilomanía (trastorno de arrancarse el pelo), el comportamiento compulsivo se limita a tirarse del pelo en ausencia de obsesiones. En el trastorno de acumulación, los síntomas se centran exclusivamente en la persistente dificultad de descartar o separarse de las posesiones, en la marcada angustia asociada con la eliminación de artículos y en la acumulación excesiva de objetos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en algunas ocasiones, las conductas de acumulación pueden constituir compulsiones o conductas de evitación en pacientes obsesivos, así sucede por ejemplo en pacientes que no pueden desprenderse de objetos por temor a que suceda algo malo a la persona que relacionan con ese objeto (pensamiento mágico) o por temor a contagiar a otros al eliminar objetos que ellos han tocado (temores de contaminación).

Trastornos de la alimentación: el TOC se puede distinguir de la anorexia nerviosa en que en el TOC las obsesiones y compulsiones no se limitan a las preocupaciones sobre el peso y la comida.

Tics (en el trastorno de tics) y movimientos estereotipados: un tic es una vocalización o un movimiento motor repentino, rápido, recurrente y no rítmico (p. ej., el parpadeo de los ojos, el carraspeo de la garganta). Un movimiento estereotipado es un comportamiento aparentemente impulsivo, un comportamiento motor repetitivo, no funcional (p. ej., golpearse la cabeza, mecer el cuerpo, las automordeduras). Los tics y los movimientos estereotipados son típicamente menos complejos que las compulsiones y no están destinados a neutralizar las obsesiones. Sin embargo, la distinción entre tics motores

complejos y compulsiones puede ser, en ocasiones, difícil. Mientras que las compulsiones generalmente están precedidas por obsesiones, los tics suelen estar precedidos por impulsos sensoriales premonitorios (una sensación de tensión interna que se alivia con el movimiento motor que el tic comporta). Algunas personas tienen síntomas tanto de TOC como de un trastorno de tics, en cuyo caso ambos diagnósticos podrían estar justificados.

Trastornos psicóticos: aunque algunos individuos con TOC tienen escasa conciencia de enfermedad que llega a rozar lo delirante, no presentan otras características propias de la esquizofrenia o del trastorno esquizoafectivo (p. ej., alucinaciones o trastorno formal del pensamiento). Es importante tener en cuenta que aproximadamente un 25% de los pacientes con esquizofrenia pueden presentar sintomatología obsesiva y algunos estudios señalan que entre el 7,9 y el 26% de los pacientes diagnosticados de Esquizofrenia, cumplirían criterios diagnósticos de TOC(81,82), siendo peor la evolución de éstos últimos y presentando una mayor resistencia al tratamiento(83). Por otro lado, algunos antipsicóticos, especialmente clozapina, pueden inducir sintomatología obsesiva en cierto individuos genéticamente predispuestos(84), dificultando así el tratamiento de la sintomatología psicótica al ser la clozapina el antipsicótico de elección en casos de esquizofrenia resistente(83).

Otros comportamientos de tipo compulsivo: ciertos comportamientos se describen a veces como "compulsivos", entre los que están el comportamiento sexual (en el caso de las parafilias), el juego (p. ej., los trastornos de juego patológico) y el consumo de sustancias (p. ej., el trastorno por consumo de alcohol). Sin embargo, estos comportamientos difieren de las compulsiones del TOC en que la persona, por lo general, obtiene placer de la actividad y desea abstenerse sólo por sus consecuencias perjudiciales.

Trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva: aunque el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva y el TOC tienen nombres similares, las

manifestaciones clínicas de estos trastornos son diferentes. El trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva no se caracteriza por pensamientos intrusivos, imágenes, impulsos o conductas repetitivas que se realizan en respuesta a estas intrusiones, sino que implica una mala adaptación permanente y generalizada al medio, como consecuencia de una necesidad excesiva de perfeccionismo y control, la tendencia patológica a la duda, un sentido hipertrofiado de la responsabilidad, la excesiva adhesión a las normas, y la sobreimplicación en obligaciones laborales o académicas. Si una persona manifiesta síntomas tanto del TOC como del trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva, se podrían realizar ambos diagnósticos.

Trastorno del espectro autista (TEA): el TOC y los patrones de comportamientos, intereses y actividades restringidos y repetitivos inherentes a los TEA comparten una serie de características que pueden hacer su diagnóstico diferencial extremadamente difícil, y provocar un erróneo sobrediagnóstico de TOC en personas con autismo. En ambos casos pueden aparecer fijación en rutinas, patrones ritualizados de conducta verbal y no verbal, resistencia al cambio, e intereses altamente restrictivos y fijos de intensidad desmesurada, que convierten en un verdadero reto la diferenciación de los rituales, estereotipias y adherencia a rutinas de los TEA de las obsesiones y compulsiones propias del TOC. Sin embargo, la importancia de su diferenciación es capital a nivel clínico por las implicaciones que tiene para el tratamiento(85). En el caso de que exista comorbilidad TEA-TOC las personas afectadas pueden beneficiarse de los tratamientos farmacológicos con ISRS y de los tratamientos cognitivo-conductuales que se aplican para los pacientes con TOC(86).

Tratamiento

El tratamiento de elección del TOC se basa en la combinación de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o clomipramina y la terapia cognitiva- conductual (TCC) con exposición y prevención de respuesta(87).

Durante la década del 1960 se descubrió la acción antiobsesiva específica de la clomipramina, y a lo largo de la década de los 80, la de los ISRS, antidepresivos comercializados como una alternativa a los tricíclicos y con menor perfil de efectos secundarios (sobre todo anticolinérgicos, riesgo de provocar arritmias y crisis comiciales). Las guías terapéuticas establecen a los ISRS como tratamiento farmacológico de elección para el TOC, incluyendo fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina y escitalopram. Para lograr acción antiobsesiva estos fármacos deben administrarse a dosis más elevadas que para la depresión y la ansiedad y necesitan un periodo de prueba más prolongado (de 8 a 12 semanas) (87). El citalopram se debe usar con precaución dado el riesgo de prolongación de QTc a dosis más altas(88), sobre todo en personas con riesgo de arritmias. Las estimaciones sugieren que alrededor del 40-70% de los pacientes muestran una respuesta adecuada a un ensayo con un ISRS con una tasa de remisión del 10-40%(89). A pesar de no haber respondido inicialmente, se ha observado una mejora continua con tratamientos prolongados con ISRSs, por lo que el abordaje inicial debe continuarse si hay alguna evidencia de mejoría, aunque ésta sea parcial(90). Las estimaciones sobre la probabilidad de respuesta a un segundo ISRS en ausencia de respuesta al primero son de un 40-50%(90).

En aquellos pacientes que no responden o lo hacen de forma parcial, al uso de ISRS y clomipramina, el tratamiento con ISRS se puede potenciar con el uso de algunos antipsicóticos (con resultados especialmente positivos para risperidona y aripiprazol), sobre todo en pacientes con historia personal o familiar de tics(91), o con antagonistas de receptores glutamatérgicos NMDA como la memantina. Se ha postulado también la posible acción antiobsesiva como potenciadores de otros

fármacos moduladores de la función glutamatérgica como topiramato, lamotrigina o ketamina, pero no se han encontrado resultados concluyentes(87).

Basados en la respuesta a los ISRS (que, al bloquear la recaptación de serotonina por parte de la neurona presináptica, aumentan la concentración de serotonina en los receptores postsinápticos) se postula que la alteración en las vías serotoninérgicas contribuye a la patogénesis del TOC. Respecto al glutamato, más allá de la mejoría de los síntomas obsesivos en algunos pacientes, en respuesta a la potenciación con fármacos glutamatérgicos, se ha constatado que la d-cicloserina (DCS), un agonista parcial del receptor de NMDA, mejora el aprendizaje de extinción en estudios con animales, por lo que se ha ensayado como estrategia para mejorar la respuesta a la terapia cognitiva conductual(92).

El modelo cognitivo-conductual del TOC para comprender el desarrollo, mantenimiento y el tratamiento de los síntomas se basa en el paradigma de adquisición y extinción del miedo(93). El miedo condicionado ocurre cuando un estímulo afectivamente neutral (estímulo condicionado) se asocia con un estímulo incondicionado aversivo, por ejemplo, una persona con creencias intrusivas no deseadas de que un cuchillo de carne afectivamente benigno (originalmente no condicionado), podría usarse para dañar a un ser querido por impulso, provocando así angustia. Después del desarrollo de la relación condicionada, el estímulo condicionado (es decir, el cuchillo), provoca una respuesta condicionada de miedo o angustia. Muchos pacientes con TOC generalizan aún más estas asociaciones aprendidas a otros estímulos (por ejemplo, objetos afilados)(94). La extinción implica el proceso de un nuevo aprendizaje en el que la exposición repetida al estímulo condicionado en ausencia del resultado temido (por ejemplo, enfermedad o muerte) y/o la participación en conductas de seguridad (por ejemplo, evitación, compulsiones, rituales) da como resultado la extinción de la respuesta de miedo. La literatura sugiere que las personas con TOC difieren de los controles en la forma en que se desarrollan, mantienen y extinguen las asociaciones estímulo condicionado/estímulo no

condicionado en el paradigma de adquisición y extinción del miedo(95-98), lo que puede tener implicaciones para comprender la respuesta al tratamiento.

La terapia cognitiva conductual (TCC), abordaje psicoterapéutico de elección para el TOC y que ha demostrado una clara eficacia(93), consiste en exponer al paciente a situaciones que le provoquen la aparición de obsesiones, sin llevar a cabo los rituales. La TCC tiene dos componentes: la reevaluación cognitiva e intervención conductual. Este último, concretamente la terapia de exposición y prevención de respuesta (ERP), es el tratamiento psicológico de elección para el TOC(99). La ERP implica una exposición gradual y prolongada a estímulos que provocan miedo combinados con instrucciones para abstenerse del comportamiento compulsivo(100). La integración de la ERP con componentes cognitivos, como la discusión sobre las consecuencias temidas y las creencias disfuncionales, puede hacer que la ERP sea menos aversiva y mejorar su eficacia(101), sobre todo para pacientes con poca introspección y para aquellos que son menos tolerantes a la exposición.

La perspectiva conductual afirma que la ERP funciona rompiendo la respuesta condicionada entre obsesiones y compulsiones(102). Según este modelo, las compulsiones alivian temporalmente la ansiedad que desencadenan los pensamientos obsesivos. La disminución de la angustia fortalece los rituales y condiciona a las personas a continuar usándolos cuando se enfrentan a pensamientos intrusivos posteriores(103). Por otro lado, cuando los individuos se enfrentan a situaciones desencadenantes y, al mismo tiempo, se abstienen de participar en rituales, su angustia disminuye naturalmente en ausencia del resultado temido. Con la exposición repetida, la respuesta de miedo finalmente se extingue y los síntomas del TOC disminuyen(104).

Según la teoría del procesamiento de las emociones, el miedo y otras emociones se almacenan en estructuras de memoria que contienen información sobre los estímulos que provocan la respuesta emocional, así como la respuesta

misma(105). Esta teoría afirma que la terapia de exposición proporciona información que es contradictoria con la estructura del miedo ya existente cuando los resultados temidos por el paciente no ocurren. En consecuencia, los individuos forman estructuras de memoria nuevas y más realistas que no incluyen una respuesta de miedo patológico. La práctica repetida de afrontar situaciones angustiosas fortalece la activación de esta estructura competitiva, debilitando así la aparición de la respuesta al miedo(106).

Más recientemente, se ha propuesto que el aprendizaje inhibitorio es fundamental para la extinción mediante la terapia de exposición(107,108). En concreto, esta teoría sostiene que la asociación condicionada inicial entre el estímulo y la respuesta de miedo incondicionada no desaparece, sino que se aprende una nueva asociación que compite con la respuesta anterior. Craske y cols. explican que después de la extinción, el estímulo condicionado posee dos significados; su significado excitador original (estímulo condicionado-estímulo incondicionado), así como un significado inhibitorio adicional (estímulo condicionado-sin estímulo incondicionado)(107,108). Por lo tanto, la asociación recién formada inhibe la memoria de la respuesta excitatoria original con la práctica repetida, pero no impide que se reactive en algún momento en futuro, lo que subraya la importancia de la exposición continua a estímulos alguna vez temidos.

En relación al modelo cognitivo del TOC, éste propone que las personas desarrollan el trastorno cuando malinterpretan el significado de pensamientos intrusivos universales entre la población general, como consecuencia de ciertas creencias disfuncionales (109,110). Los principales sesgos cognitivos que subyacerían al desarrollo del TOC serían el aumento de responsabilidad a la hora de prevenir daños a uno mismo y a los demás, la sobreestimación de la amenaza, la intolerancia a la incertidumbre, la necesidad de perfeccionismo y la excesiva importancia y necesidad de controlar los pensamientos, que provoca que las personas interpreten sus pensamientos intrusivos como significativos y

potencialmente peligrosos(103). Desde la perspectiva cognitiva, la ERP sería efectiva porque permitiría al paciente desconfirmar sus creencias distorsionadas a través de las exposiciones, y no únicamente como consecuencia de un mecanismo de habituación a la ansiedad (104,111). Por ejemplo, si un paciente sobreestima la probabilidad de peligro, la exposición repetida a situaciones temidas en las que pone a prueba esta creencia, sin que se produzcan consecuencias catastróficas, permitiría desarrollar un pensamiento menos sesgado, lo que resultaría en una disminución de los síntomas del TOC.

Las estimaciones sugieren que entre el 60% y el 75% de los pacientes con TOC responden bien a la combinación estándar de tratamiento psicofarmacológico y terapia cognitivo-conductual(99). A pesar de ello, los resultados distan de ser óptimos. Algunos pacientes no parecen beneficiarse del tratamiento puesto que no manifiestan progresos, rechazan la intervención debido a lo aversivo de la exposición (alrededor de 30%) o tienen sólo intrusiones sin realizar rituales conductuales o mentales (cerca de 10%)(112). El predictor más sólido de buenos resultados a corto y largo plazo con la TCC es el cumplimiento por parte del paciente de las tareas entre sesiones, como la realización de ejercicios de ERP a nivel domiciliario(111). Las tasas de respuesta a la TCC son diferentes según las dimensiones sintomáticas. En un estudio realizado por Rufen y cols. describieron que los pacientes con síntomas de contaminación/limpieza tenían la mayor mejoría de los síntomas (60%), seguida de obsesiones agresivas/control de rituales (55.8%), simetría y orden (51%) y finalmente pacientes con obsesiones sexuales/religiosas (41.7%).

Concepto del TOC resistente

La escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) proporciona una medida específica de la gravedad de los síntomas obsesivos-compulsivos, por lo que es la escala más utilizada para establecer la respuesta a los tratamientos en el TOC(80,113). La reducción en la intensidad de los síntomas superior al 35% es el criterio estándar en TOC para considerar que se ha alcanzado una respuesta clínica. Aplicando este criterio, entre el 60% y el 75% de los pacientes con TOC responden bien a la combinación estándar de tratamiento psicofarmacológico con terapia cognitivo-conductual, aunque hasta un 25% de los pacientes a los que se propone el abordaje psicoterapéutico lo abandonan en las primeras sesiones(114). Muchos pacientes muestran, sin embargo, únicamente una respuesta parcial (115,116), y el riesgo de recaída después de las terapias sigue siendo significativo(117). Si bien los predictores de la respuesta al tratamiento no se han dilucidado bien, algunos estudios sugieren que la gravedad y la duración del TOC, la discapacidad psicosocial, la edad de inicio más temprana, la edad avanzada en el momento del tratamiento, la comorbilidad con la depresión y los trastornos de la personalidad, la ausencia de antecedentes familiares positivos para el TOC y la pobre introspección, así como los hallazgos anormales en el examen neurológico, se asociaron con una peor respuesta(118). Alrededor del 10% de los pacientes son refractarios a todas las terapias antiobsesivas disponibles y presentan un deterioro severo en el funcionamiento en múltiples áreas que se acompaña de un gran sufrimiento tanto en los pacientes como en las familias(119-121). Es precisamente en este tipo de pacientes, severamente graves y resistentes, en los que se plantean como última alternativa las técnicas de neuromodulación.

2. Neurocirugía en el TOC

Historia

Hace más de un siglo que se realizan neurocirugías con el objetivo de mejorar los síntomas del TOC. Después de las primeras lobotomías frontales ampliamente destructivas en 1935, que ocasionalmente tuvieron efectos adversos dramáticos, la termocoagulación estereotáctica se utilizó desde 1949 para crear lesiones circunscritas en la cápsula interna. Los métodos más nuevos no requieren la apertura del cráneo, pero aún están asociados con lesiones del tejido cerebral. En 1953 se desarrolló la capsulotomía radioquirúrgica que no requiere cirugía abierta. El Gamma Knife, que utiliza isótopos radiactivos de cobalto, se desarrolló en 1967(122). Otros métodos de neurocirugía ablativa que no abren el cráneo utilizan la termocoagulación por ultrasonido guiada por tomografía por resonancia magnética. Las lecciones aprendidas de las lesiones quirúrgicas tempranas y la aplicación de campos eléctricos al cerebro se combinaron con el trabajo emergente en la comprensión de las aberraciones neurológicas en el TOC, sentando las bases para estrategias neuromoduladoras más específicas como la estimulación magnética transcraneal (TMS), la estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS), la estimulación transcraneal de corriente alterna (tACS) y la estimulación cerebral profunda (ECP)

Estimulación cerebral profunda

La ECP fue propuesta por primera vez como una alternativa al tratamiento quirúrgico para pacientes con TOC grave refractario por Nuttin y cols., en 1999(123,124). Sin embargo, la ECP para el TOC no fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos hasta 2009, a través del Programa de Exención de Dispositivos Humanitarios(125). Desde la primera descripción de Nuttin y cols., la literatura sobre ECP para TOC en las principales bases de datos internacionales ha crecido considerablemente(28,126-128). Según revisiones recientes, se han implantado alrededor de 300 dispositivos ECP en

varias dianas del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical (cápsula ventral/estriado ventral, rama anterior de la cápsula interna, accumbens, núcleo subtalámico y núcleo del lecho de la estría terminal, entre otros). Los metaanálisis realizados hasta la fecha indican que el 60% de los pacientes logran una reducción de más del 35% en la Y-BOCS, por lo que se consideran respondedores(128-130). Cualquier mejora debe considerarse de manera positiva porque incluso las pequeñas mejoras pueden marcar una gran diferencia en el funcionamiento diario de un paciente con TOC severo. En los últimos años empezamos a disponer de datos acerca de la respuesta a largo plazo a la DBS en TOC(28,131-133). Pero, a pesar de que hayan pasado más de 20 años desde la primera implantación de ECP en pacientes con TOC, la literatura acerca de la respuesta, riesgos y tolerancia a largo plazo es limitada debido al pequeño tamaño de las muestras, la falta de ensayos clínicos aleatorizados y la heterogeneidad de los objetivos anatómicos y los parámetros de estimulación.

Además de la mejoría de la clínica obsesiva, la literatura describe mejoría afectiva significativa asociada al uso de la DBS en TOC. Algunos autores han encontrado que la ECP podría modificar los síntomas afectivos en sí con independencia de su acción sobre la clínica obsesiva (134,135). Esta afirmación se hizo después de observar pacientes con depresión resistente después del tratamiento con DBS en el área cápsula ventral/cuerpo estriado ventral (VC/VS) que mostraron una mejoría significativa en múltiples escalas de depresión, ansiedad y función global(136). Denys y cols., indican que el tratamiento con DBS disminuiría los síntomas en un orden secuencial (primero los síntomas depresivos, segundo los síntomas de ansiedad, tercero las obsesiones y cuarto las compulsiones) y en una secuencia fija (mejoría del estado de ánimo en segundos, ansiedad en minutos y obsesiones en cuestión de días, mientras que la compulsión tomó semanas o incluso meses)(137). Por último, tanto la mejoría de la sintomatología obsesiva como la afectiva, conllevan una mejoría de la funcionalidad de los pacientes. Los pacientes podrían experimentar una mejora de la calidad de vida años después

del inicio de la estimulación cerebral profunda, incluso cuando no fuera evidente una mayor reducción de la gravedad del TOC(138).

A pesar de la atención que ha recibido la ECP en los últimos años, el conocimiento acerca de su eficacia es limitado debido a los diseños de estudio utilizados, muy condicionados por los pequeños tamaños muestrales(139). En concreto, la mayoría de los estudios se caracterizan por la falta de un grupo control, dado que se consideró éticamente inaceptable no proporcionar tratamiento a los pacientes que sufren formas tan severas de la enfermedad. Además, el tamaño de la muestra de la mayoría de los estudios es inferior a cinco pacientes, por lo que es extremadamente difícil obtener resultados estadísticamente significativos. Como consecuencia, la búsqueda de predictores de respuesta a la ECP hasta ahora ha sido decepcionante(140). Lo mismo ocurre con la selección de los parámetros de estimulación óptimos y el punto de estimulación óptimo, y aunque la mayoría de los efectos adversos (EA) son leves y transitorios, también pueden aparecer otros más graves(141). Finalmente, aunque la ECP se ha utilizado en pacientes con TOC grave refractario durante los últimos 20 años, la información sobre la respuesta a largo plazo de los pacientes sigue siendo limitada y la mayoría de los datos disponibles se circunscribe a los primeros 12 meses de tratamiento (128,139).

Mecanismo de acción de la ECP

Aunque los resultados de los estudios clínicos son prometedores, aún se desconoce el mecanismo de acción para el tratamiento efectivo de ECP. Mientras que las teorías iniciales basadas, en parte, en modelos animales sugirieron que la ECP tiene un efecto inhibitorio general en la transmisión del circuito CTSC, interrumpiendo efectivamente las vías hiperactivas de una manera similar a la ablación estereotáctica(142,143), la acumulación de datos clínicos sugiere un mecanismo de acción más complejo(144,145). Actualmente, la mayor parte de la evidencia respalda la hipótesis de que el efecto de la DBS en la fisiopatología del TOC se logra a través de la activación axonal(146,147). La despolarización de los

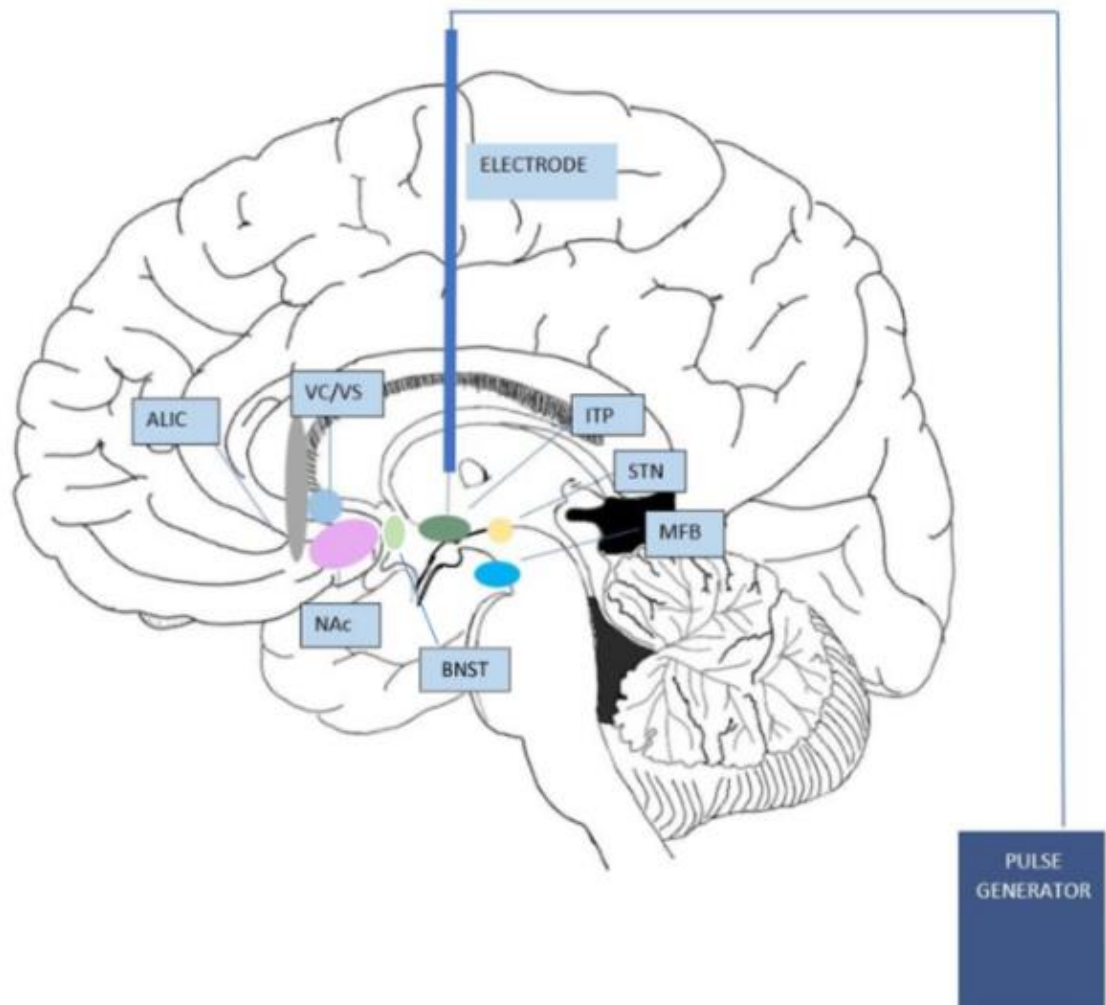
grandes axones que constituyen los tractos de materia blanca del circuito CSTC y conectan las áreas cerebrales frontal y talámica y/o estriada parece ser la responsable de la normalización de la conectividad y la actividad dentro de estas áreas(148). El grupo de van Westen constató que la estimulación del área cápsula ventral/ cuerpo estriado ventral (VS/VS) normalizó la hiperconectividad frontoestriatal y del núcleo accumbens (NAc), lo que se asoció con la reducción de los síntomas(149,150). Estudios realizados por Greenberg y cols. indican que la estimulación de VC/VS conduce a la activación en la corteza órbito-frontal (OFC), la corteza cingulada anterior (ACC), el estriado, el globo pálido y el tálamo(135,151), mientras que se ha demostrado que la activación crónica de la cápsula interna resuelve la hiperactividad de COF y ACC tal y como se observa después de un tratamiento farmacológico eficaz o terapia de exposición. También se ha constatado la normalización de la actividad en la corteza prefrontal medial (mPFC) y la COF después la estimulación cerebral profunda eficaz en el núcleo subtalámico(152).

Dianas terapéuticas de la ECP

La búsqueda de la diana terapéutica óptima para DBS en el TOC sigue siendo un área de investigación activa(153). Las primeras investigaciones de ECP en TOC se enfocaron ampliamente en el brazo anterior de la cápsula interna (ALIC) en base al éxito de los procedimientos de capsulotomía estereotáctica, con la mejora clínica resultante y la disminución de la actividad cortical frontal en la exploración PET(124,154–156). Otro de los objetivos ensayados ha sido el núcleo subtalámico (STN), que inicialmente se apuntó en pacientes con TOC con enfermedad de Parkinson comórbida(157). El primer estudio controlado de ECP en pacientes con TOC primario demostró tasas de respuesta significativas después de ECP bilateral en el NST(158). Estudios posteriores liderados por Greenberg se centraron en una región más pequeña, el aspecto ventral del brazo anterior de la cápsula ventral/cuerpo estriado ventral (VC/VS)(134,143). Estos estudios demostraron eficacia clínica, con respondedores que mostraron una reducción del 35% en los síntomas en promedio. Otros grupos también han

informado resultados positivos al enfocarse en esta región(135,159). Basado en parte en el hecho de que cambiar el electrodo hacia el VS conduce a una mayor eficacia y la necesidad de una estimulación de voltaje más bajo, varios grupos se han centrado ahora en apuntar al núcleo accumbens (NAc), una estructura clásicamente involucrada en el procesamiento de recompensas que se encuentra dentro del estriado ventral y que tiene una amplia conectividad con las regiones cortical prefrontal y talámica. Denys y cols. informaron unos resultados particularmente prometedores, al realizar ensayos clínicos aleatorios que demostraron la eficacia hasta 2 años después de la cirugía(28,126). Por último, algunos estudios se centraron en el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST)(132,160) dados los hallazgos que respaldan la implicación de la BNST en la ansiedad, estrés y el comportamiento impulsivo. A pesar de los resultados descritos, la investigación para encontrar nuevos objetivos con mayor eficacia y menores efectos secundarios aún está en curso.

Figura 2. Dianas terapéuticas principales de la ECP(138).



ALIC: brazo anterior de la cápsula interna; BNST: núcleo del lecho de la estría terminal; ITP: pedúnculo talámico inferior; MFB: fascículo prosencefálico medial; NAc: núcleo accumbens; NST: núcleo subtalámico; VC/VS: cápsula ventral/estriado ventral.

Predictores de respuesta de la ECP

Dados los riesgos que implica, el importante consumo de recursos humanos y clínicos, y la necesidad de un seguimiento de por vida, establecer predictores fiables de respuesta ayudaría a mejorar la selección de pacientes, guiar la implantación de DBS y optimizar los parámetros de estimulación. Sin embargo, hasta la fecha no se han definido claramente variables clínicas o biomarcadores, probablemente debido a la heterogeneidad de la orientación neuroanatómica, los electrodos utilizados y los protocolos de estimulación.

Respecto a los factores predictores clínicos de respuesta, son escasos los estudios que los han abordado y la mayoría no han podido describir ningún factor predictor significativo. En un estudio realizado por Huys y cols.(161), el sexo, la edad, la gravedad preoperatoria y los rasgos de personalidad no predijeron la mejoría del paciente después de la ECP. De manera similar, Chabardes y cols.(162) no detectaron diferencias significativas según la edad de inicio del TOC, edad en el momento de la cirugía, duración de la enfermedad o tipos de obsesión y compulsión entre respondedores y no respondedores después de 24 meses de estimulación en el núcleo subtalámico; sin embargo, detectaron una proporción significativamente mayor de mujeres a hombres en el grupo de respondedores, y todas las mujeres cumplieron con los criterios de respuesta. Sin embargo, la respuesta a la ECP según la edad de inicio del TOC es contradictoria. En un metaanálisis de 16 estudios, Alonso y cols.(128) describen que los pacientes con TOC de inicio tardío exhibieron tasas de respuesta más altas y mayores reducciones de Y-BOCS, mientras que Mallet y cols.(163) encontraron que los pacientes con TOC de inicio temprano mostraron mejores resultados tras 46 meses de estimulación en el núcleo subtalámico.

Se han desarrollado diversos estudios de neuroimagen para la búsqueda de factores predictores de respuesta y la mejoría y personalización de la respuesta a la ECP. A pesar de la heterogeneidad de la sintomatología que presentan los pacientes con TOC, los enfoques actuales de ECP se dirigen a las mismas dianas terapéuticas, independientemente del contenido de sus síntomas. Con el objetivo

de individualizar la búsqueda de la diana terapéutica óptima para cada paciente, algunos autores han utilizado paradigmas de provocación de síntomas para evidenciar los circuitos disfuncionales en cada paciente y estimular específicamente en estas áreas cerebrales, logrando una mejoría sustancial de los porcentajes de respuesta (164), .

Asimismo, los estudios de conectoma, especialmente el uso de tractografía de sustancia blanca, se están convirtiendo en métodos cada vez más fiables para planificar la cirugía y programación de ECP(144,165,166). Li y cols. describieron un objetivo conectómico de materia blanca que sirve como nexo para conectar múltiples dianas de ECP de materia gris(144). Al analizar tractografías de 4 cohortes (con un tamaño muestra de 50 pacientes), demostraron que un haz de fibras que proporciona información cortical hiperdirecta (desde la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal ventrolateral) al NST a través de una subregión específica del ALIC, podría utilizarse para realizar una estimación de los resultados clínicos entre las cohortes de pacientes estimulados en ALIC, NTS y NAc(144). En conjunto, estos hallazgos sugieren que una fuente de variabilidad en los resultados de la ECP puede ser la localización del neuroestimulador en relación con los tractos que predicen mejores resultados.

Otras técnicas de neuromodulación

Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) se utilizó ampliamente para el tratamiento del TOC hasta la década de 1980. Sin embargo, una revisión de la literatura realizada en 1985 concluyó que la TEC no era efectiva en el tratamiento del TOC(167). Actualmente, la TEC no se recomienda en las pautas de tratamiento del TOC(168,169). La literatura sobre la TEC para el TOC es escasa, faltan ensayos controlados y la mayoría de los estudios informa un efecto limitado. Aunque un tratamiento de 4 semanas de 10 sesiones de TEC en 9 pacientes resistentes al tratamiento con TOC produjo una reducción media del 30% en los síntomas obsesivos-compulsivos directamente después del periodo de administración de TEC, los síntomas volvieron al nivel previo al tratamiento a los 6 meses de seguimiento(170). Los autores informan que los pacientes con rasgos de personalidad obsesivo-compulsiva respondieron peor a la TEC. Estudio de casos más recientes también han sugerido resultados favorables de la TEC para el TOC(171-174). Sin embargo, en la mayoría de estos casos, el TOC estaba presente como una condición comórbida con una depresión unipolar o bipolar primaria, trastornos psicóticos, catatonía o anorexia nerviosa. Además, en la mayoría de los pacientes, los efectos fueron solo a corto plazo, en cuyo caso se requirieron sesiones semanales o mensuales de TEC de mantenimiento durante un periodo informado de 6 a 24 meses para conservar los efectos favorables(174-176).

En conclusión, la literatura disponible sobre la TEC se limita a informes de casos y estudios abiertos no controlado. Excepto por un estudio abierto positivo en 32 pacientes e informes de casos, todos los demás estudios indican que la TEC solo puede ser beneficiosa para el TOC a corto plazo y requiere un tratamiento de mantenimiento durante al menos 6 meses. Además, la TEC se ha constatado eficaz para el tratamiento de síntomas obsesivos en pacientes con trastornos psicóticos o del estado del ánimo comórbidos. Por lo tanto, los autores sugieren que, hasta la fecha, la TEC debe usarse solo para tratar estos trastornos primarios con síntomas obsesivos asociados.

Estimulación magnética transcraneal (EMT)

La EMT es una técnica de neuromodulación no invasiva que ha demostrado eficacia en el tratamiento de una variedad de enfermedades neurológicas y psiquiátricas y cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento del trastorno depresivo mayor refractario, la ansiedad asociada a la depresión, el TOC refractario al tratamiento, el abandono del hábito tabáquico y la migraña con aura(177). Mecánicamente, se genera un campo magnético breve pero fuerte al pasar electricidad de forma transitoria a través de bobinados de alambre de varias configuraciones contenidas dentro de la bobina de estimulación, que se coloca contra la cabeza. Este campo magnético atraviesa el cuero cabelludo y el cráneo para inducir un campo eléctrico dentro de la región cerebral subyacente, lo que provoca la despolarización de las neuronas. Este proceso se repite en diferentes frecuencias, y de esta manera, la EMT puede modificar la actividad eléctrica dentro de la región específica del cerebro. Se han estudiado una variedad de protocolos de estimulación, aunque generalmente se dividen en tres grupos: alta frecuencia, baja frecuencia y explosión theta. Son diversos los ensayos clínicos aleatorios que han investigado la eficacia de la EMT en el tratamiento del TOC centrándose en la corteza prefrontal dorso-lateral (dlPFC)(178,179), el área motora suplementaria (180,181), la OFC(182,183) y la corteza prefrontal medial (mPFC)(184).

Existe una heterogeneidad notable en estos estudios en términos de número de participantes, frecuencia de estimulación, cantidad de sesiones, duración del seguimiento y eficacia en la reducción de la carga de los síntomas del TOC. Se han realizado varias revisiones sistemáticas y metanálisis recientes para evaluar la evidencia general del uso de la EMT en el tratamiento del TOC(185,186).

El metanálisis de Liang y cols. encontró que estimular la dlPFC con estimulación de baja frecuencia tuvo el mayor tamaño del efecto, mientras que la estimulación de baja frecuencia del AMS y la estimulación de alta frecuencia de dlPFC también fueron más efectivas que la simulación(187). En particular, los autores encuentran que la calidad general de esta evidencia es muy baja. El metanálisis de Perera y cols., que incluyó 26 estudio en total, demostró que la estimulación

del dlPFC bilateral con estimulación de alta o baja frecuencia tiene el mayor tamaño del efecto(185). Si bien estos metanálisis y pautas de tratamiento generalmente indican que la dlPFC es el objetivo preferido para la EMT en el TOC, en un gran ensayo clínico aleatorizado con control simulado, Carmi y cols.(184), encontraron una mejoría significativa en los síntomas del TOC medidos por la Y-BOCS con EMT profunda y de alta frecuencia en la mPFC. Según los resultados de este ensayo, la FDA ha aprobado la EMT para el TOC refractario al tratamiento.

Estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS)/estimulación transcraneal de corriente alterna (tACS)

La tDCS es otra estrategia de neuromodulación no invasiva que ha empezado a estudiarse en el tratamiento del TOC(188). Al administrar tDCS, se conduce una corriente directa débil a través del cerebro entre dos electrodos. Se cree que la estimulación catódica es inhibitoria, mientras que la estimulación anódica tiene efectos excitatorios(189). Escasos estudios han investigado los efectos del tDCS en el tratamiento del TOC refractario(49,190). Las dianas terapéuticas fueron las mismas que las utilizadas con la EMT(191). Ha habido varios ensayos clínicos aleatorizados que se han centrado en el SMA(192-194), mPFC(195) y OFC(196). En general estos estudios mostraron la viabilidad y eficacia de tDCS para dirigirse a múltiples regiones del cerebro. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados con muestras más grandes para definir la diana terapéutica óptima y parámetros de estimulación, pero la tDCS es una modalidad neuromoduladora eficaz y no invasiva que podría ampliar el arsenal de tratamiento para el TOC refractario.

Tabla 2. Resumen de modalidades de neuromodulación en el tratamiento del TOC.

	No invasivas			Invasivas	
Modalidad	Estimulación transcraneal de corriente directa	Estimulación transcraneal de corriente alterna	Estimulación magnética transcraneal	Estimulación cerebral profunda	Cirugías lesionales
Diana	SMA, PFC, dlPFC, OFC	dlPFC, mOFC	dlPFC, SMA, OFC, mPFC, ACC	VC/VS, ALIC, NAc, STN, ITP, BNST	Capsulotomía anterior, leucotomía límbica, tractotomía subcaudada
Procedimiento	5-10 sesiones, 1-2 sesiones/d (estimulación de 20 minutos)	8-20 sesiones, 3 sesiones/semana (20 minutos)	10-30 sesiones, 5 sesiones/semana	Implantación de electrodos y generador, seguimiento para optimización de parámetros	

ACC: corteza cingulada anterior; ALIC: brazo anterior de la cápsula interna; BNST: núcleo del lecho de la estría terminal; ITP: pedúnculo talámico inferior; NAc: núcleo accumbens; NST: núcleo subtalámico; OFC: corteza orbito frontal; mOFC: corteza orbito frontal medial; PFC: corteza prefrontal; dlPFC: corteza prefrontal dorso-lateral; SMA: área motora suplementaria; VC/VS: cápsula ventral/estriado ventral.

HIPÓTESIS

Este proyecto de tesis se plantea como compendio de dos artículos de investigación, que abordan el estudio de la respuesta a largo plazo a la estimulación cerebral profunda en pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo grave refractario a tratamiento y el estudio de factores predictores de respuesta a dicho abordaje terapéutico. A continuación, se exponen las hipótesis generales de dicho proyecto.

Hipótesis de trabajo:

1. La estimulación cerebral profunda logrará una reducción significativa de la clínica obsesivo-compulsiva a largo plazo en pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo grave refractario a tratamiento.
2. Existen diferentes patrones de respuesta a largo plazo a la estimulación cerebral profunda en pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo grave refractario a tratamiento.
3. La estimulación cerebral profunda será un tratamiento bien tolerado a largo plazo en pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo grave refractario a tratamiento.
4. Existen variables sociodemográficas y clínicas que permiten predecir la respuesta a largo plazo a la estimulación cerebral profunda en pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo grave refractario a tratamiento.

OBJETIVOS

1. Estudiar la efectividad, tolerabilidad y respuesta clínica a largo plazo a la estimulación cerebral profunda en una muestra de pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo grave y refractario a tratamiento y compararlos con un grupo de pacientes con formas similares en gravedad y resistencia de Trastorno Obsesivo-Compulsivo, que rechazaron recibir Estimulación Cerebral Profunda.
2. Definir los patrones de respuesta a largo plazo a la estimulación cerebral profunda en pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo grave refractario a tratamiento.
3. Analizar si existen variables sociodemográficas y clínicas que permitan predecir la respuesta a largo plazo a la Estimulación Cerebral Profunda en pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo grave refractario a tratamiento.
4. Analizar si existen diferencias en la respuesta a la estimulación cerebral profunda a largo plazo en pacientes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo grave refractario a tratamiento, en función del sexo.

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Objetivo 1: Estudiar la efectividad, tolerabilidad y respuesta clínica a largo plazo a la estimulación cerebral profunda en una muestra de pacientes con TOC grave y refractario a tratamiento y compararlos con un grupo de pacientes con formas similares en gravedad y resistencia de TOC, que rechazaron recibir ECP.

Objetivo 2: Definir los patrones de respuesta a largo plazo a la estimulación cerebral profunda en pacientes con TOC grave refractario a tratamiento.

Objetivo 3: Analizar si existen variables sociodemográficas y clínicas que permitan predecir la respuesta a largo plazo a la ECP en pacientes con TOC grave refractario a tratamiento.

Título del artículo:

Mar-Barrutia L, Ibarrondo O, Mar J, Real E, Segalàs C, Bertolín S, Aparicio MA, Plans G, Menchón JM, Alonso P. Long-term comparative effectiveness of deep brain stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimul.* 2022 Sep-Oct;15(5):1128-1138. doi: 10.1016/j.brs.2022.07.050.

Resumen: Veinte años después del primer uso de la ECP en el TOC, nuestro conocimiento de los efectos a largo plazo de esta opción terapéutica sigue siendo muy limitado. Nuestro estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo de ECP en pacientes con TOC y buscar posibles predictores de respuesta a largo plazo a este tratamiento. Estudiamos el curso de 25 pacientes con TOC grave refractario tratados con ECP durante un período de seguimiento medio de 6,4 años ($\pm 3,2$) y los comparamos con un grupo control de 25 pacientes con TOC grave que rechazaron la ECP y mantuvieron su tratamiento habitual. Se implantó DBS en el brazo anterior ventral de la cápsula interna y núcleo accumbens (vALIC-Nacc) en los primeros seis pacientes y posteriormente en el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) en el resto de pacientes. Los

síntomas obsesivos se redujeron en un 42,5% en los pacientes tratados con ECNP y en un 4,8% en el grupo control. El 56% de los pacientes tratados con ECP podrían considerarse respondedores al final del seguimiento y el 28% respondedores parciales. Dos pacientes entre los que rechazaron ECP respondieron parcialmente (8%), pero ninguno del grupo sin ECP alcanzó los criterios para una respuesta completa. Las puntuaciones HDRS y GAF mejoraron significativamente en el 39,2 % y el 43,6 % entre los pacientes tratados con ECP. No se encontraron predictores de respuesta estadísticamente significativos. Los modelos mixtos presentaron tamaños de efectos comparativos muy grandes para DBS (4,29 para Y-BOCS, 1,15 para HDRS y 2,54 para GAF). La eficacia y seguridad comparativas a largo plazo de la DBS la confirman como una opción válida para el tratamiento del TOC grave refractario.



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/brain-stimulation>

Long-term comparative effectiveness of deep brain stimulation in severe obsessive-compulsive disorder



Lorea Mar-Barrutia^{a, b}, Oliver Ibarrondo^{c, d}, Javier Mar^{c, d, e}, Eva Real^{a, f, g},
Cinto Segalàs^{a, f, g, h}, Sara Bertolín^{a, f}, Marco Alberto Aparicioⁱ, Gerard Plansⁱ,
José Manuel Menchón^{a, f, g, h}, Pino Alonso^{a, f, g, h, *}

^a OCD Clinical and Research Unit, Department of Psychiatry, Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain^b Department of Psychiatry, Osakidetza Basque Health Service, Araba University Hospital, Vitoria-Gasteiz, Spain^c Osakidetza Basque Health Service, Debagoiena Integrated Health Organisation, Research Unit, Arrasate-Mondragón, Spain. Biodonostia Health Research Institute, Donostia-San Sebastián, Spain^d Kronikgune Institute for Health Services Research, Barakaldo, Spain^e Biodonostia Health Research Institute, Donostia-San Sebastian, Spain^f Bellvitge Biomedical Research Institute-IDIBELL, Barcelona, Spain^g CIBERSAM (Centro de Investigación en Red de Salud Mental), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain^h Department of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Spainⁱ Department of Neurosurgery, Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 April 2022

Received in revised form

9 July 2022

Accepted 25 July 2022

Available online 1 August 2022

Keywords:

Deep brain stimulation

Obsessive-compulsive disorder

Predictors of response

Side effects

Comparative effectiveness

Long-term

ABSTRACT

Background: Twenty years after the first use of Deep Brain Stimulation (DBS) in obsessive-compulsive disorder (OCD), our knowledge of the long-term effects of this therapeutic option remains very limited. **Objective:** Our study aims to assess the long-term effectiveness and tolerability of DBS in OCD patients and to look for possible predictors of long-term response to this treatment.

Methods: We studied the course of 25 patients with severe refractory OCD treated with DBS over an average follow-up period of 6.4 years (± 3.2) and compared them with a control group of 25 patients with severe OCD who refused DBS and maintained their usual treatment. DBS was implanted at the ventral anterior limb of the internal capsule and nucleus accumbens (vALIC-Nacc) in the first six patients and later at the bed nucleus of stria terminalis (BNST) in the rest of patients. Main outcome was change in Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) score between the two groups assessed using mixed models. Secondary effectiveness outcomes included Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Global Assessment of Functioning (GAF) scores.

Results: Obsessive symptoms fell by 42.5% (Y-BOCS score) in patients treated with DBS and by 4.8% in the control group. Fifty-six per cent of DBS-treated patients could be considered responders at the end of follow-up and 28% partial responders. Two patients among those who rejected DBS were partial responders (8%), but none of the non-DBS group achieved criteria for complete response. HDRS and GAF scores improved significantly in 39.2% and 43.6% among DBS-treated patients, while did not significantly change in those who rejected DBS (improvement limited to 6.2% in HDRS and 4.2% in GAF scores). No statistically significant predictors of response were found. Mixed models presented very large comparative effect sizes for DBS (4.29 for Y-BOCS, 1.15 for HDRS and 2.54 for GAF). Few patients experienced adverse effects and most of these effects were mild and transitory.

Conclusions: The long-term comparative effectiveness and safety of DBS confirm it as a valid option for the treatment of severe refractory OCD.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Obsessive compulsive disorder (OCD) is characterized by the presence of obsessions (unwanted and distressing thoughts, images

* Corresponding author. OCD Clinical and Research Unit, Department of Psychiatry, Hospital de Bellvitge, C/Feixa Llarga s/n, 08907, Barcelona, Spain.
E-mail address: mpalonso@bellvitgehospital.cat (P. Alonso).

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.07.050>

1935-861X/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

or impulses) and compulsions (repetitive overt or mental behaviours performed to reduce anxiety) [1]. Between 60% and 75% of patients with OCD respond well to the standard combination of psychopharmacological treatment, which includes first-line therapy with cognitive-behavioural therapy and serotonin reuptake inhibitors and possible augmentation with atypical antipsychotics [2]. However, around 10% of patients are refractory to all available anti-obsessive therapies and present severe impairment in functioning in multiple areas that is accompanied by great suffering in both patients and families [3–5]. During recent decades, new treatment options have been proposed for these patients, including deep brain stimulation (DBS) [6].

DBS was first proposed as an alternative to surgical treatment for patients with severe refractory OCD by Nuttin et al., in 1999 [6,7]. However, DBS for OCD was not approved by the United States Food and Drug Administration until 2009, through the Humanitarian Device Exemption Program [8]. Since the first description by Nuttin et al., the literature on DBS for OCD in the main international databases has grown considerably [9–12]. According to recent reviews, around 300 DBS devices have been implanted in various targets of the cortico-striato-thalamo-cortical circuit (ventral capsule/ventral striatum, anterior limb of the internal capsule, subthalamic nucleus, and bed nucleus of the stria terminalis, among others) [10,13]. The meta-analyses carried out to date indicate that 60% of patients achieve a reduction of more than 35% in the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) score, and are thus considered responders [10,11,13,14].

Despite the attention that DBS has received in recent years, knowledge of its effectiveness is limited due to the study designs used [10,12]. Specifically, most studies are characterized by the lack of a control group, given that it was deemed ethically unacceptable not to provide treatment to suffering patients. Furthermore, the sample size of most studies is lower than five patients, making it extremely difficult to obtain statistically significant results. As a consequence, the search for predictors of response to DBS has so far been disappointing [15]. The same is true for the selection of the optimal stimulation parameters and the optimal “target site”, and while most adverse effects (AEs) are mild and transient, more serious ones may also appear [16]. Finally, although DBS has been used in severe refractory OCD patients for the last 20 years, information on patients’ long-term response remains limited [11,12].

In a recent systematic review of response to DBS, we observed a similar reduction in Y-BOCS scores of around 47% in patients treated with DBS in the short- (less than 36 months) and long-term outcome (more than 36 months). Nonetheless, significantly more patients satisfied the response criteria (reduction of Y-BOCS scores $\geq 35\%$) in the long-term follow-up (70.7% vs. 60.6%), suggesting that a progressive slow improvement in response to DBS may occur over the years [10]. However, different patterns of long-term response have been observed.

The objective of this study was to assess the effectiveness, tolerability and long-term course in a sample of 25 patients with severe refractory OCD treated with DBS for a period of 1–13 years and to compare them with a group of patients with severe resistant OCD who were offered DBS but refused it and maintained their usual treatment over the same period of time.

2. Methods and materials

2.1. Study design

We conducted a prospective observational study based on clinical practice data (real-world data) [17], comparing samples of severe refractory OCD patients who were treated or not treated

with DBS. The study protocol was approved by the Bellvitge Clinical Research Ethics Committee (registration number AC007/14).

2.2. Patient selection

At the Department of Psychiatry of Hospital de Bellvitge (Barcelona, Spain), 25 patients with severe to extreme OCD attending the OCD Clinical and Research Unit were recruited between 2007 and 2020, and followed up until 2021. Diagnosis was assigned by two psychiatrists with extensive clinical experience in OCD, following DSM-IV (from 2007 to 2013) and subsequently DSM-5 criteria for OCD, using the Spanish version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) 6.0 and 7.0.2 versions. Patients were required to meet the following inclusion criteria: 1. diagnosis of severe to extreme OCD, understood as a total Y-BOCS [18] score of at least 30/40; 2. resistance to standard OCD treatment defined as (a) no response to a minimum of six attempts with first- and/or second-line medications, including at least three selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), clomipramine and the addition of two different antipsychotics, at antiobsessive doses according to therapeutic guidelines, for a minimum period of 16 weeks at the maximum tolerated doses for each trial, and (b) lack of response to an adequate trial of cognitive-behavioural therapy (20 1-h sessions of in vivo exposure and response prevention); 3. serious impairment of daily functioning with a Global Assessment of Functioning (GAF) [19] score $<45\%$; 4. diagnosis of disabling OCD documented in their medical record more than 5 years earlier; 5. age older than 18; and 6. ability to understand and follow instructions and provide written informed consent to be included in the study.

The following exclusion criteria were applied: 1. a current axis I disorder that was primary to the OCD; 2. a neurological condition affecting cognitive skills; 3. substance abuse or dependence according to DSM-IV or DSM-5 criteria in the six months prior to the screening test; 4. a suicide attempt requiring medical treatment less than three months prior to the screening test; or 5. a comorbid diagnosis of a cluster A or B personality disorder; or 6. failure to provide informed consent.

In order to assess the comparative effectiveness, we considered a control group comprising 25 patients diagnosed with severe refractory OCD and also followed up at the OCD unit who, after meeting the selection criteria, were offered DBS during the same period but refused it and maintained their usual treatment and visit schedule. The main reason for rejecting DBS was fear of the risks associated with surgery or the possible adverse effects of stimulation. Thus, the design did not include random assignment of patients to the DBS or control groups.

2.3. Surgical procedure and stimulation protocol

In the first six patients, and taking as a reference the lesions carried out in stereotactic ablative surgery, two bilateral 3389 DBS leads [Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA] were implanted in the region of the ventral anterior limb of the internal capsule and nucleus accumbens (vALIC-Nacc). Implanted 3389 electrodes featured 1.5-mm-long contacts 0.5 mm apart, spanning a total length of 7.5 mm. Target was placed 2 mm anterior, 6 mm lateral and 4 mm inferior with respect to the anterior commissure (AC). Our clinical experience and that of other groups [20], suggesting a better outcome with a slightly more posterior target, led us to shift the target of stimulation in the next 19 patients to the bed nucleus of the stria terminalis (BNST), an area classically associated with sustained anxiety responses and threat monitoring, which has shown abnormally increased functional connectivity with the prefrontal cortex in OCD patients [21]. The stimulation of the BNST,

a fronto-subcortical white matter fiber bundle as the ALIC itself or the inferior thalamic peduncle, has been shown to be able to reduce obsessive symptoms by rebalancing abnormal dorsal anterior cingulate cortex (dACC) hyperactivity disrupting aberrant frontostriatal connectivity [22]. In this second group of patients, two bilateral 3391 DBS Medtronic leads [Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA] were implanted featuring 3-mm-long contacts 4 mm apart, spanning a total length of 24 mm. Initial target was selected 5–6 mm lateral to the posterior border of AC. Trajectory was designed to cover the length of the ALIC. The inferior contact was placed below the select target point in a position inferior and posterior with respect to AC. The leads were connected subcutaneously to an implantable pulse generator (IPG) (Activa PC or RC, Medtronic). Fig. 1 shows examples of the final position of the electrodes and the region where the stimulation has been centered in both groups. Postoperative computed tomography was performed to confirm lead location and check for bleeding complications. On the following day, when fully recovered from the anaesthesia, patients underwent DBS parameter selection to identify optimal parameter settings. This first stimulation session, as well as all the subsequent adjustments in the stimulation parameters, was carried out by three of the psychiatrists at the OCD Unit of Bellvitge Hospital who have extensive experience in the management of DBS. As starting parameters, the target region was stimulated via the DBS lead using monopolar stimulation (contacts 0-/C+) with a constant pulse width of 210 μ s, a frequency of 130 Hz and an increasing intensity from 1 V to 3.5 V. Subsequently, the next two upper contacts (1-/C+, 2-/C+) were explored, starting with the same frequency and pulse width, and progressively increasing intensity. The same process was performed to assess bipolar stimulation (0-/1+, 1-/2+, 2-/3+). Clinical changes related to obsessive thoughts, anxiety level and mood that appeared during the stimulation process, as well as any secondary effects, were borne in mind in the attempts to optimize the stimulation parameters for each patient. After this initial session, stimulation parameters were adjusted in follow-up visits according to the clinical course of each patient. All patients received bilateral stimulation, with a frequency that ranged between 100 and 130 Hz, and a pulse duration between 90 and 210 μ s depending on tolerance. Monopolar or bipolar stimulation was chosen, as well as the active contact(s), and the amplitude of stimulation (between 3 and 5.5 V) according to the response and tolerance of each patient. The optimization protocol throughout the trial prioritized monopolar stimulation with an active contact on each electrode, with a progressive increase in stimulation amplitude up to 5.5 V. In the absence of response, bipolar or monopolar stimulation was tried with more than one active contact on each electrode (see Supplementary Material Table SM1 for a detailed description of the most effective contacts for each patient). In 14 of the 25 patients, the best response was obtained by activating not the deepest contact, implanted in the grey-matter target region, but higher contacts, which stimulate white matter fibers of the internal capsule.

2.4. Clinical assessment

With the aim of replicating previous studies on clinical predictors of response [15], we collected information on the following variables for each patient: age at DBS device implantation, age at OCD onset, sex, psychiatric comorbidities and OCD symptom dimensions. The latter were assessed using the Y-BOCS Symptom Checklist, considering six dimensions: 1. Aggressive; 2. Sexual/Religious; 3. Ordering/symmetry; 4. Contamination/cleaning; 5. Hoarding; and 6. Miscellaneous, and scoring the presence or absence of symptoms in each dimension for all patients.

The main outcome measure was the Y-BOCS score, but two additional measures were also considered to complete the assessment with data on functional and mood dimensions (the GAF and HDRS scores respectively) [19,23]. The questionnaires were administered at the beginning of the study, at 3, 6, 9 and 12 months after implantation and annually thereafter by three trained psychiatrists with extensive experience in the treatment and evaluation of OCD (PA, CS, ER), who were the clinical referents of each of the patients and were responsible for optimizing the neurostimulation parameters based on clinical response. Each patient was always evaluated and treated by the same psychiatrist throughout the entire follow-up period. At each medical visit, clinical and functional symptoms and adverse effects (AEs) were assessed, and psychopharmacological changes and stimulation parameter adjustments made if necessary.

The Spanish version of the Y-BOCS was used to assess the severity of obsessive-compulsive symptoms throughout the follow-up (score range: 0 to 40) [18]. Following standardized criteria [24], patients were considered responders if their Y-BOCS score fell by more than 35%, partial responders if it fell by between 25% and 35%, and non-responders if it fell by less than 25%. Although no clear criterion for remission in OCD exists, patient with a Y-BOCS reduction $\geq 75\%$ and a final Y-BOCS score ≤ 8 were considered cured. Depressive disorders are the most frequent comorbidity in patients with OCD treated with DBS [13,25], and therefore, the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [23] was used to quantitatively assess the severity of depressive symptoms (score range: 0 to 54) and to monitor changes therein during follow-up [23]. Global functioning was evaluated at each visit using the GAF [26,27]. This tool measures social, occupational and psychological functioning (score range: 1 to 100).

Psychotropic medication usage during the follow-up period was recorded for all patients. Finally, AEs associated with the DBS treatment were systematically recorded during the interviews carried out with patients at 3, 6, 9 and 12 months after device implantation and annually thereafter. AEs were classified as surgery- and device-related, neurological or somatic, and psychiatric.

2.5. Statistical analysis

The statistical significance of the differences in characteristics between groups was assessed using Student's *t*-test for normally distributed data and the non-parametric Wilcoxon test for non-normally distributed and ordinal data. The level of significance was set at $p = 0.05$. Chi-squared tests were used to analyse contingency tables. Statistical analysis was carried out using R v3.6.1.

YBOCS, HDRS and GAF trajectories were modelled using mixed models [28], which are a variant of regression models that include not only fixed effects but also patient-specific random effects. First, we adjusted the mixed models to reproduce the changes in each group of patients separately. Second, we applied them to compare outcomes in the two groups. Given the extent of change in the three scales in the first year, the natural logarithm of time was included in the model. The model's goodness of fit was assessed in terms of the percentage of random effects explained [28].

To analyse whether the magnitudes of the observed changes were clinically significant, effect sizes were calculated [29] by dividing the difference between the means in both groups (DBS and control) by the pooled standard deviation of their baseline values [30]. To take into account the repeated measurements, the coefficients of the group in the mixed models were used as the numerator [31]. Cohen defined an effect size of less than 0.2 as non-significant, between 0.2 and 0.5 as small, between 0.5 and 0.8 as moderate, and greater than 0.8 as large [32].

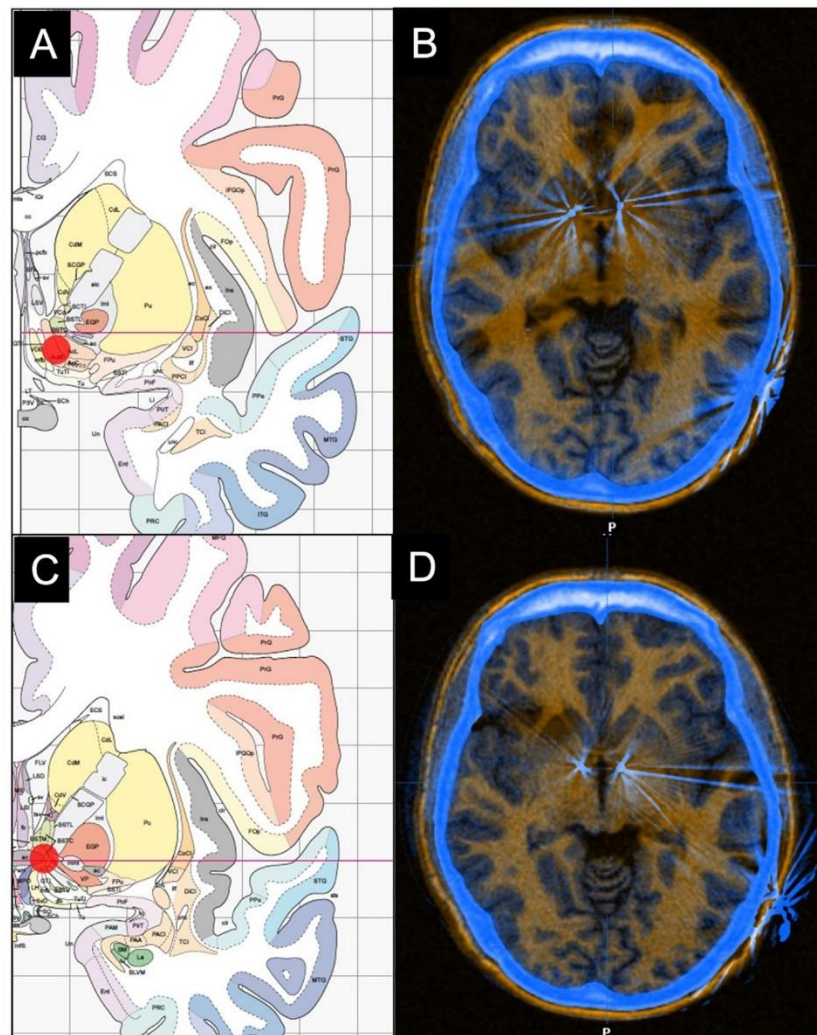


Fig. 1. Anatomical location of the stimulation points and postoperative location of the electrodes on both groups. A-B correspond to the first group. C-D correspond to the second group. Red dots reflect the region stimulated superimposed in Mai atlas*†. A. Coronal section of the Mai atlas 2.7 mm anterior to AC B. Postoperative CT fused with MRI showing the radiological position of the electrodes with respect to AC in the first group. C Coronal section of the Mai atlas at the level of AC. D. Postoperative CT fused with MRI showing the radiological position of the electrodes with respect to AC in the second group.

* Images on both sides correspond to frontal sections of left hemispheres of the human brain in Mai atlas. Frontal sections most closely related with anatomical location of the stimulation point have been chosen for the figure. † Mai et al. Atlas of the Human Brain, 3ed Elsevier Ltd. (ISBN 9780123736031). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Potential clinical predictors of response were explored through univariate analysis considering the following variables: age at OCD onset, age at implantation, gender and OCD symptom dimensions.

3. Results

3.1. Clinical and demographic characteristics

We recruited 50 patients with severe OCD diagnosed and treated at Bellvitge University Hospital from July 2007 to December 2020. All patients were offered DBS for severe refractory OCD. Of these, 25 agreed and had a DBS device implanted. The mean lengths of follow-up were 6.4 years (± 3.4 , range 1–13 years) and 7.0 years (± 2.4 , range 3–9 years) in the intervention and control groups

respectively. The mean age at DBS device implantation was 41.1 years in the intervention group, while the control group was slightly older at the time DBS was proposed and rejected (44.8 years). There were no other statistically significant differences between the groups in baseline sociodemographic or clinical characteristics (see Table 1).

Considered as a whole, the sample comprised 27 male and 23 females, with a mean age of 42.2 years ($SD = 11.3$) and a mean duration of illness of 29.5 years ($SD = 11$). The most common OCD dimensions were aggressive/checking (43%) and contamination/cleaning (28%). The average baseline scores on the Y-BOCS and HDRS were 34.4 ($SD = 2.7$) and 17.2 ($SD = 4.6$) respectively. The most prevalent comorbidity was major depressive disorder (36%).

At baseline, 96% of patients (48/50) were receiving pharmacotherapy.

3.2. Clinical outcomes

The initial Y-BOCS score was similar in the two groups (35.4 in cases and 33.4 in controls). In the DBS-treated group, mean Y-BOCS scores fell from 35.4 at baseline to 20.7 at the last follow-up (42.5% reduction). In this group, 56% of the patients (14/25) were considered long-term responders (i.e., with a reduction in Y-BOCS score of more than 35%), while 28% (7/25) were partial responders (25–34% reduction) and 16% (4/25) were non-responders [18,33]. Four patients (16%) from the long-term responders were considered cured since they showed a Y-BOCS reduction $\geq 75\%$ and a final Y-BOCS score ≤ 8 . In contrast, in the control group, the initial YBOCS score of 33.48 only fell to 31.7 (a 4.8% reduction). Two patients in this group were considered partial responders (Y-BOCS reduction 25–34%) in the long-term follow-up, while none met the criteria for response.

Fig. 2 and Table SM2 (supplementary material) show the changes in Y-BOCS scores in both groups. The main reduction in the DBS group was observed during the first year after starting the intervention, and the mean score remained stable with slight fluctuations during follow-up. In all, 76.45% of those who achieved the criterion of response after the first year of stimulation (13/17) showed a sustained response to DBS on the long-term follow-up. Nevertheless, 23.5% of responding patients experienced relapses during follow-up, in some patients on more than one occasion. These relapses were related to various causes, including device-associated events (e.g., battery depletion or broken electrodes or extension wires in five patients), comorbid conditions (manic episodes in four patients) or stressful personal events (e.g., divorce or loss of a family member in two patients). Throughout the years of follow-up, some patients presented partial transient clinical worsening without an apparent cause, which improved with readjustment of the stimulation parameters.

None of the patients requested the removal of the electrodes during the follow-up, but a patient with partial response after one year requested the interruption of the stimulation, due to complaints of persistent paraesthesia in the scalp that only subsided when turning off the DBS. Although the patient worsened by interrupting the stimulation, she continues to prefer at the present time, two years later, not to restart it.

To assess the possible influence of the DBS target on our results, we compared the response between the first six patients in the study who received vALIC-Nacc stimulation and the 19 subsequent patients who were implanted at the BNST (Table 2). Patients receiving vALIC-Nacc stimulation were implanted between 2007 and 2011 and were therefore followed up for a longer period than those implanted at the BNST from 2011 to 2019 (9.3 years ± 4.3 vs 5.4 years ± 2.4 , $t = 2.8$, $p = 0.01$). The Y-BOCS scores of the first six patients were slightly more severe than those of the second group implanted in the BNST (37.3 vs 35.3, $t = 2.4$; $p = 0.02$). We observed no other significant differences in either preoperative clinical variables, measures of severity before or after surgery, or response rates between the groups. Although the Y-BOCS reduction was slightly greater among those implanted at the BNST, the difference was not statistically significant (36% vs 44.2%).

Fig. 3, Figure SM1 and Table SM3 represent the different response groups according to Y-BOCS reductions (responders, partial responders, and non-responders) during the follow-up period. Between 50% and 60% of patients could be considered responders in each assessment period. Besides Y-BOCS scores, the HDRS and GAF scores also improved significantly from baseline to the last follow-up assessment in patients treated with DBS (Fig. 4 and Table SM2), with mean falls of 39.2% (from 17.2 to 10.3) in the HDRS scores and increases of 43.6% (from 37.9 to 68.6) in GAF scores. As with the Y-BOCS, in both these scales, the largest improvements were observed during the first year. This improvement was maintained over time. There was no significant change in the HDRS and GAF scores in the control group.

Medication usage at baseline and last follow-up is displayed in Table 3. In the patients treated with DBS, a reduction in overall

Table 1
Characteristics of the intervention and control samples of patients with obsessive-compulsive disorder.

	Deep brain stimulation group (n = 25)			Treatment as usual group (n = 25)		
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range
Female gender, n (%)	12 (48)			11 (44)		
Age, years	41.1	10.6	40–54	44.8	8.7	40–47
Age of onset of OCD, years	16.2	5.5	13–17	23.6	9.2	16–28
Duration of illness, years	31.2	8.7	24–36	27.8	8.7	20–36
Study follow-up, years	5.8	3.2	1–13	7.0	2.4	3–9
Unemployment rate, %	100			100		
School, years	11.76	2.8	8–13	12.0	2.2	12–13
Comorbid major depressive disorder, n (%)	10 (40)			8 (32)		
Comorbid bipolar disorder, n (%)	2 (8)			1 (4)		
Comorbid dysthymia, n (%)	1 (4)			1 (4)		
Comorbid panic disorder, n (%)	1 (4)			0		
Comorbid social phobia, n (%)	2 (8)			0		
Comorbid generalized anxiety disorder, n (%)	1 (4)			1 (4)		
Comorbid eating disorder, n (%)	1 (4)			0		
Main type of OCD symptom, n (%)						
Aggressive obsessions	11 (44)			5 (20)		
Religious and sexual obsessions	2 (8)			2 (8)		
Perfectionism, symmetry, and rituals	4 (16)			5 (20)		
Fear of contamination and cleaning	7 (28)			8 (32)		
Miscellaneous	1 (4)			5 (20)		
Symptom severity						
Baseline Y-BOCS score	35.4	3.03	35–37	33.4	2.4	32–36
Baseline HDRS score	17.2	4.99	14–21	17.3	4.3	14–19
Baseline GAF score	37.9	7.24	30–40	42.8	9.8	30–50

GAF: Global Assessment of Functioning; HDRS: Hamilton Depressive Rating Scale; OCD: Obsessive-Compulsive Disorder; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

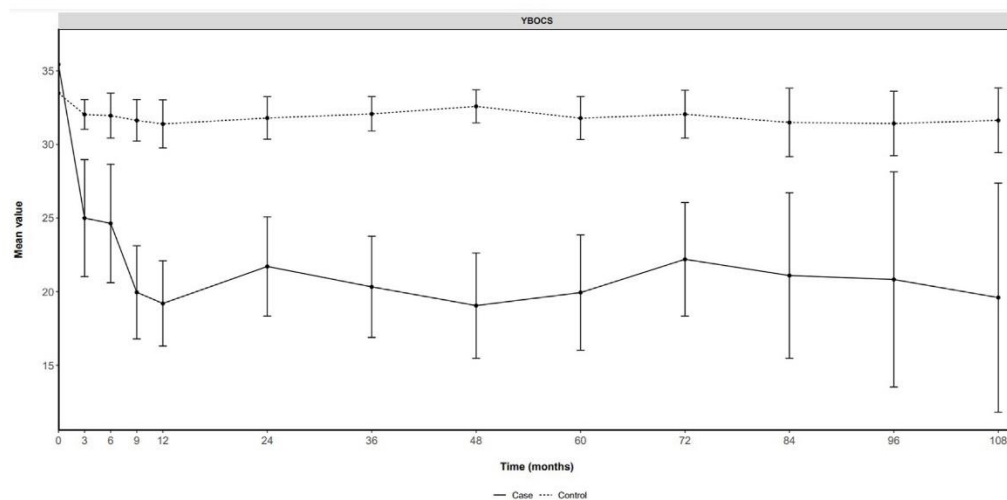


Fig. 2. Mean Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale scores during the follow-up in the intervention (deep brain stimulation) and control groups. YBOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

psychotropic medication was observed (from 2.7 drugs per patient to 2.1 at the last follow-up). At the end of the follow-up, four DBS-treated patients no longer needed any medication (16%) and nine patients (36%) required only low doses of benzodiazepines as hypnotics, whereas among the controls, only one patient was on no medication (4%); since he had shown no response to any of the previously tested treatments, pharmacological therapy was stopped on proposing DBS. Among DBS-treated patients, antipsychotics, used as potentiation agents, could be withdrawn in eight of the 13 patients who had required them, and clorimipramine or SSRIs were stopped in three more patients. In the control group, only small adjustments were made in the pharmacological treatment during follow-up (trials of some previously untested SSRI or increases in the dose of benzodiazepines as anxiolytics) since patients had already shown resistance to all antiobsessive treatments before DBS was offered to them. At the end of the follow-up, most

patients in the control group (14/25) were taking clorimipramine along with an SSRI or/and an antipsychotic, a complex pharmacological combination reserved for severe resistant cases of OCD.

Four patients in the DBS-treated group and eight patients in the control group continued to undergo cognitive-behavioural therapy through exposure with response prevention during the years of follow-up. Although continued CBT was offered to all patients in the study, nine in the DBS group did not consider it necessary after experiencing a clear improvement with the stimulation, and 12 were not motivated to try it again as it had not been effective before surgery. The remaining 17 patients in the control group had tried CBT unsuccessfully and did not want to resume treatment.

Table 4 lists the AEs. The most frequently reported device and/or surgery-related AEs were tightness in the passage regions of the wiring, mainly in the neck and ear area (60%), post-surgical headache (32%), and wound infection (12%). In two of the three patients who suffered wound infection, it affected the retroauricular incision while in the other one the infection affected the abdominal incision in the area of implantation of the battery. Intravenous antibiotic treatment was initiated in all these patients but given the difficulty in controlling the infection and the risk of extension to an intracranial infection, the stimulation system was removed and reimplanted again after a few months. Two of the three patients who suffered wound infections had severe weight problems and diabetes prior to the intervention which could have contributed to an increased risk of skin infections. So, extreme pre- and post-surgical hygiene measures are essential in all patients, but especially in those with associated risk factors such as diabetes. During the follow-up period, five patients required reintervention because of a broken electrode or extension wire. In all cases, the electrode or wiring break was detected after the patients described a sharp worsening of their obsessive symptoms. All patients requested to be reoperated and reimplanted. After the second surgery, they all recovered the clinical improvement obtained after the first intervention.

Regarding neurological and somatic AEs, the most common were forgetfulness, anomie, and other memory complaints (44%), headache (40%), insomnia (32%) and weight gain (24%). Cognitive complaints were transient and mild, without any functional interference and could not be objectively confirmed or quantified since

Table 2
Comparison between patients receiving DBS at ventral anterior limb of the internal capsule and nucleus accumbens (vALIC-Nacc) and bed nucleus of stria terminalis (BNST).

	vALIC DBS BNST DBS (n = 6) (n = 19)					
	Mean	SD	Mean	SD	X ² /t	p
Female gender, n (%)	4 (66.6)		8 (42.1)		1.1	0.2
Age, years	49.8	10.0	46.7	11.0	0.6	0.5
Age of onset of OCD, years	17.1	4.9	15.9	5.7	0.4	0.6
Duration of illness, years	32.6	9.0	30.8	8.9	0.4	0.6
Study follow-up, years	9.3	4.3	5.4	2.4	2.8	0.01
Baseline Y-BOCS score	37.3	1.6	35.3	1.7	2.4	0.02
Last follow-up Y-BOCS score	23.8	4.4	19.7	8.7	1.0	0.2
Baseline HDRS score	17.3	5.3	17.2	5.0	0.05	0.9
Last follow-up HDRS score	10.5	2.7	10.3	7.1	0.06	0.9
Baseline GAF score	36.6	5.1	37.8	6.7	−0.4	0.6
Last follow-up GAF score	67.5	4.1	68.9	23.9	−0.2	0.8
Y-BOCS reduction %	36.0	11.9	44.2	23.9	−0.7	0.4
HDRS reduction %	38.2	6.6	41.5	32.9	−0.2	0.8
GAF improvement %	45.2	9.8	43.1	14.4	0.3	0.7
Responders, n (%)	3 (50%)		11 (57.8%)		0.1	0.5

vALIC: ventral anterior limb of the internal capsule; Nacc: nucleus accumbens; BNST: bed nucleus of stria terminalis; GAF: Global Assessment of Functioning; HDRS: Hamilton Depressive Rating Scale; OCD: Obsessive-Compulsive Disorder; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

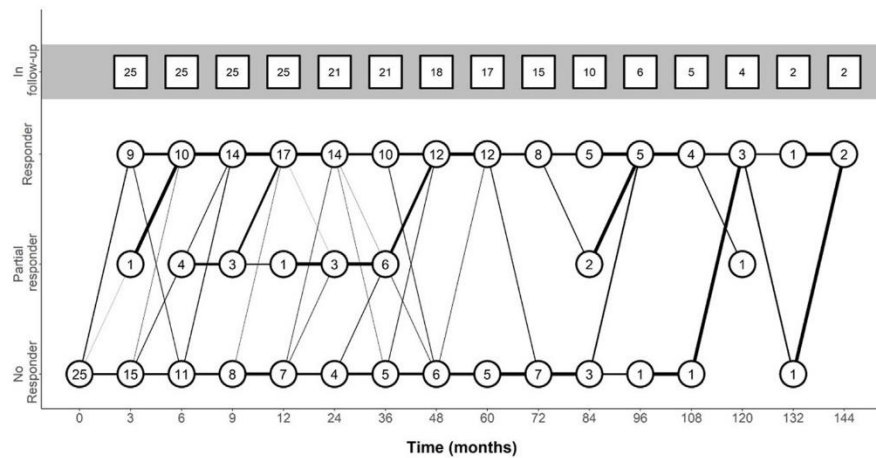


Fig. 3. Number of patients and transitions according to the level of response to deep brain stimulation treatment during the follow-up.

no neuropsychological examination was carried out within the study. The psychiatric AEs reported were mania/hypomania (44%), followed by apathy (32%) and transient worsening of anxiety (28%). Seven patients (28%) showed transient hypomanic symptoms, lasting less than a week, which disappeared with the adjustment of stimulation parameters and did not require any pharmacological treatment. Four patients (16%) experienced a manic episode that required hospital admission with a mean stay of 31.3 days. Two of them were patients with a previous comorbid diagnosis of bipolar disorder on mood stabilizer treatment with lithium carbonate. All manic episodes resolved completely with pharmacological treatment (risperidone or olanzapine) and adjustment of stimulation parameters, and did not recur with new stimulation trials. Antipsychotic treatment in these four patients was discontinued less than four weeks after discharge and it was not considered necessary to initiate a mood stabilizer in the two patients who were not previously taking one. Another patient presented a psychotic episode that also required hospitalization and remitted completely

with antipsychotic treatment (risperidone). Complaints of apathy were transient and disappeared with the adjustment of the stimulation parameters, except in two patients who reported apathy prior to the implantation of DBS and who had comorbid diagnoses of Major Depression and Dysthymia respectively.

Five patients in the DBS and four in the control group described passive suicidal ideation during the follow-up period. These passive suicide thoughts had been present before DBS was implanted or offered and rejected, and in the case of the patients who received DBS, they were not linked to changes in stimulation. Two patients in the DBS group and four in the control group committed at least one suicide attempt, all of them drug overdoses, a percentage that did not differ significantly between the two groups ($X^2 = 0.7$, $p = 0.6$). Nor did the mean number of attempted suicides differ between the two groups (DBS group: 1.08 ± 3.95 vs control group: 0.2 ± 0.73 , $t = 0.9$, $p = 0.8$), although the number of suicide attempts was higher in the group that received DBS, in which two patients with comorbid Bipolar Disorder had taken up to 27 drug

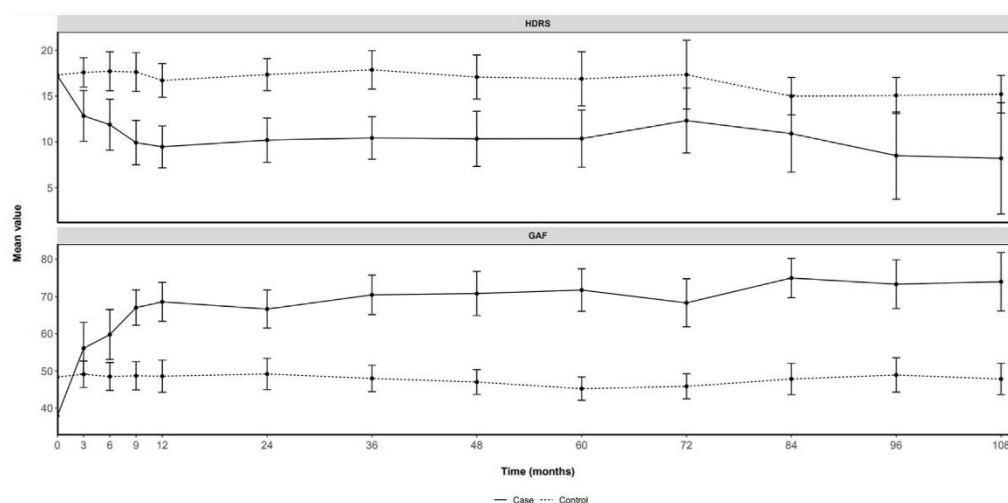


Fig. 4. Mean Hamilton Depression Rating Scale and Global Assessment of Functioning scores during the follow-up in the intervention (deep brain stimulation) and control groups. HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning.

Table 3
Medication usage at baseline and last follow-up.

	Deep brain stimulation group (n = 25)		Treatment as usual group (n = 25)	
	Baseline	Last Follow-up	Baseline	Last Follow-up
No medications, n (%)	1 (4)	4 (16)	1 (4)	1 (4)
SSRI, n (%)	3 (12)	3 (12)	3 (12)	4 (16)
SSRI + antipsychotic, n (%)	5 (20)	3 (12)	1 (4)	1 (4)
Clomipramine, n (%)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	2 (8)
Clomipramine + antipsychotic, n (%)	3 (12)	1 (4)	2 (8)	1 (4)
Clomipramine + SSRI, n (%)	5 (20)	2 (8)	6 (24)	4 (16)
Clomipramine + SSRI + antipsychotic, n (%)	5 (20)	1 (4)	9 (36)	9 (36)
Others, n (%)	1 (4)	9 (36)	1 (4)	3 (12)

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor. Others: pregabalin, valproic acid, lithium, benzodiazepine.

overdoses in the last 14 years, compared to seven overdoses in the four patients from the control group. All patients who attempted suicide during the follow-up period had a previous history of suicidal behaviour before the start of the study (drug overdoses) and the two patients in the DBS group had been previously hospitalized for suicidal gestures. These two patients attributed their self-injuring before and during the study to affective fluctuations in the context of their Bipolar Disorder and did not relate them to obsessive symptoms or changes in the neurostimulator.

During DBS treatment, 24 patients switched from a non-rechargeable to a rechargeable battery.

3.3. Multivariate analysis and predictors of response

The comparative effect of the DBS versus the control group treatment measured through mixed models for each scale (Y-BOCS, HDRS and GAF) is presented in Table 5, which contains the coefficients for each parameter included in the multivariate analysis. The model for the Y-BOCS explained 55.6%, the HDRS 62.8% and the GAF 58.5% of the random effects. The coefficient showing the mean difference between the DBS group and the control group was 10.6 points for the Y-BOCS, 5.3 points for the HDRS and –18.5 for the GAF, all of which were statistically significant. The estimated effect sizes were 4.29 for the Y-BOCS, 1.15 for the HDRS and 2.54 for the GAF, all of them well above the 0.8 threshold for a large effect size proposed by Cohen [32] (Table SM4).

Univariate analysis was performed of potential clinical predictors (age at OCD onset, age at implantation, gender and main OCD symptom dimension) but none of them were found to be significant. There were differences according to gender, since 76.9% of the men (10/13) responded to DBS compared to just 33.3% of the

women (4/12), but the difference did not reach statistical significance.

4. Discussion

Our study significantly expands the limited information on the long-term effects of DBS in OCD, comparing for the first time this last-resort therapeutic option with maintenance of the usual treatment in a comparable sample of severe and refractory obsessive patients who rejected DBS. Our main finding was that DBS is highly effective at reducing symptoms of severe OCD and that changes in HDRS and GAF scores also indicated clear improvements in depressive symptoms and global functioning. The regression models used to measure outcomes estimated a comparative effectiveness of 32% (Y-BOCS), 39% (HDRS) and 67% (GAF) over the initial mean values in the DBS group. The changes were statistically significant according to the mixed models and also clinically significant given the large effect sizes [32,34]. The magnitude of the change in the intervention group is large enough to state that the treatment with DBS was worthwhile for severe OCD patients, even taking into account the risk of adverse effects. Moreover, the patients in the control group did not show significant improvements in either obsessive-compulsive or depressive symptoms or global functioning during the years of follow-up, despite continued medication. These results are consistent with the data in the international literature indicating that OCD patients' quality of life, in terms of functional limitations and discomfort, is correlated with Y-BOCS score [15,35,36].

The effectiveness of DBS was already apparent at 12 months of follow-up, when 18 patients (72%) were classified as responders. The reduction in symptoms remained stable over time, the final number of responders being 17 (68%). These results are comparable to those of a long-term study by Graat et al., which found that 74% of patients followed for at least three years (mean 6.8 ± 3 years) were responders to DBS treatment at one year and 62% were responders at the end of the follow-up [35]. When there is a lack of response at 1 year, clinicians face the decision of whether to remove the DBS device, based on a benefit-risk analysis. If the patient is not going to improve, eliminating the device and its connections with the brain might be the option selected in order to prevent complications. However, the removal of the electrodes also entails a risk, as it has been associated with a significant likelihood of postoperative small superficial haemorrhages [37]. Although most of the improvement in OCD symptoms in our patients was achieved in the first year of stimulation, some subjects who did not respond one year after surgery were eventually late responders. These results agree with those reported by Luyten et al., who described a 37% reduction in Y-BOCS scores in an initial on/off phase lasting six months, a figure that rose to 66% at four years of follow-up [20]. Based on these results and given the severity of OCD in the target

Table 4
Adverse effects in deep brain stimulation group during the follow-up.

Adverse effects	N (%)
<u>Device and/or surgery-related</u>	
Wound infection	3 (12%)
Post-surgical headache	8 (32%)
Tightness at extension leads	15 (60%)
<u>Neurological and somatic</u>	
Memory complaints	11 (44%)
Weight gain	6 (24%)
Insomnia	8 (32%)
Headache	10 (40%)
Fatigue	9 (36%)
Nausea and epigastric pain	3 (12%)
Enuresis	2 (8%)
Diarrhoea	1 (4%)
<u>Psychiatric</u>	
Hypomania	11 (44%)
Apathy	8 (32%)
Anxiety worsening	7 (28%)

Table 5

Mixed model results for Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Global Assessment of Functioning (GAF) scores comparing the treated and untreated groups.

	Y-BOCS score				HDRS score				GAF score			
	Estimate	CI(2.5)	CI(97.5)	Sig	Estimate	CI(L)	CI(U)	Sig	Estimate	CI(2.5)	CI(97.5)	Sig
(Intercept)	2.226	−18.230	22.601		−2.379	−8.530	3.809		36.593	20.907	52.312	*
log(time)	−0.684	−1.003	−0.359	*	−0.095	−0.345	0.148		1.744	1.204	2.288	*
Initial YBOCS	0.560	0.020	1.102	*	—	—	—	—	—	—	—	—
Initial HDRS	—	—	—	—	0.773	0.518	1.025	*	—	—	—	—
Initial GAF	—	—	—	—	—	—	—	—	0.597	0.277	0.916	*
Group (Control)	11.313	7.803	14.830	*	6.821	4.326	9.331	*	−25.323	−32.405	−18.245	*
Age of diagnosis	0.044	−0.154	0.241		−0.047	−0.197	0.102		0.136	−0.223	0.495	
Gender (Female)	2.098	−1.054	5.247		1.029	−1.328	3.393		−1.687	−7.476	4.089	
Type (Aggressive)	−0.194	−5.379	4.979		−0.104	−4.054	3.853		−0.048	−9.543	9.473	
Type (Religious)	0.113	−6.579	6.805		2.192	−2.937	7.336		1.553	−10.718	13.836	
Type (Symmetry)	−1.898	−7.620	3.861		0.429	−3.868	4.750		4.929	−5.540	15.364	
Type (Cleaning)	−0.135	−5.180	4.902		1.615	−2.157	5.376		−1.579	−10.814	7.690	

Type: main dimension.

GAF: Global Assessment of Functioning; HDRS: Hamilton Depressive Rating Scale; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. CI: Confidence Intervals. (L): lower; (U): Upper.

population, our recommendation is to maintain the stimulation in the case of partial response during the first year and to continue exploring new stimulation parameters. Moreover, some of the patients who did not show improvement in their obsessive symptoms (8/25) reported other benefits during treatment, such as a reduction in depressive symptoms, better functioning and the feeling of being more accompanied. Despite the small sample size, these results support the maintenance of DBS because improvement may be observed in various areas after years of stimulation. as previous studies have shown [15,35].

The reduction in obsessive symptoms was accompanied by improvements in both depressive symptoms and functioning, with large effect sizes according to Cohen's criteria [32]. The same pattern of improvement showing overall reductions in OCD, anxiety and depression was reported in the only other long-term study to date, namely, that of Graat et al. [35]. The correlation of the trends in Y-BOCS with HDRS and GAF scores indicates that DBS transformed responders' lives. In our sample, after years of stimulation, two very severe patients who had been admitted to long-stay units for years were discharged home as their independence in activities of daily living improved thanks to the marked reduction in their obsessive symptoms.

Sociodemographic and clinical factors were analyzed as possible predictors of response but no associations were found [15]. The identification of predictors is hindered by the small sample size and would require pooling samples from different studies in order to achieve sufficient statistical power. Clinical features that have previously been associated with better clinical outcomes after DBS include older age at OCD onset and presence of sexual/religious obsessions and compulsions according to Alonso et al.'s meta-analysis [11], and later age at onset, comorbid personality disorder and insight into illness in Graat et al.'s study [15]. Nevertheless, the evidence is not sufficient to establish clear clinical guidelines. In a recent pioneering study, Barcia et al. obtained a high response rate (in six out of seven OCD patients) by individualizing the anatomical locus of the best contact through an index derived by combining functional MRI responses to specific symptom provocation for each patient and prefrontocortico-striatal projections defined by probabilistic tractography [38]. These results suggest that we should move from the classical search for a single target valid for all patients to an individualized target based on clinical manifestations and functional and brain connectivity biomarkers.

Most DBS-induced side effects were mild and readily reversible by adjusting stimulation parameters, and in most patients the

treatment was well tolerated. However, there are certain risks associated with DBS that cannot be ignored and may be serious. In our series of cases, we did not report any haemorrhages or epileptic seizures after implantation, but we did record three infections that obliged the removal of the stimulator. This rate is slightly higher than that of other studies and may be related to certain medical conditions in some of our patients (e.g., diabetes and comorbid obesity), to which special attention should be paid.

Our study had several limitations. Although we included a control group, the patients were not randomized and the study was not double blinded. Both of these circumstances may have biased our findings. Given that patients were recruited over more than a decade, the variable follow-up period and the different target sites also limit the scope of our findings. Finally, although our sample size was relatively large given the number of patients with OCD who receive DBS worldwide [39], it did not provide sufficient statistical power to identify predictors of response.

Our study confirms that DBS is an effective and safe treatment option in patients with severe refractory OCD, in both the short and the long term. Nonetheless, since it is associated with certain severe AEs, its risks and benefits must be assessed on a case-by-case basis. As a neurosurgical procedure, it must be performed at specialized centres with multidisciplinary teams. To conclude, given the small target population worldwide, multicentre studies should be carried out to establish common guidelines based on a shared stimulation protocol, to study predictive factors, and to define the best target sites.

Funding sources

This project was supported by grants from Carlos III Health Institute (PI18/00856, PI19/01184) and FEDER funds ('A way to build Europe'). We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support. S.B. was supported by a Río Hortega grant (CM21/00278) from Carlos III Health Institute (co-funded by the European Social Fund. Investing in your future).

Availability of data and materials

The dataset used and analyzed during the current study is available from the corresponding author on reasonable request.

CRediT authorship contribution statement

Lorea Mar-Barrutia: Conceptualization, Investigation, Writing – original draft. **Oliver Ibarrondo:** Methodology, Software, Formal analysis, Writing – review & editing. **Javier Mar:** Methodology, Formal analysis, Writing – original draft. **Eva Real:** Investigation, Validation, Writing – review & editing. **Cinto Segalás:** Investigation, Validation, Writing – review & editing. **Sara Bertolín:** Investigation, Validation, Writing – review & editing. **Marco Alberto Aparicio:** Investigation, Validation, Writing – review & editing. **Gerard Plans:** Investigation, Validation, Writing – review & editing. **José Manuel Menchón:** Investigation, Validation, Writing – review & editing. **Pino Alonso:** Conceptualization, Investigation, Writing – original draft. All authors revised the manuscript for important intellectual content and approved the final version. Further, they all had full access to all the data used in the study and accepted responsibility to submit the paper for publication.

Declaration of competing interest

PA, ER, CS, MAA, GP and JMM participated in a clinical trial sponsored by Medtronic to monitor the safety and performance of electrical stimulation of the AIC in patients with chronic, severe, treatment-resistant OCD from 2014 to 2017 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01135745). The authors report no other biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.07.050>.

References

- [1] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. In: DSM-5. 5th edition. fifth ed. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing; 2013.
- [2] Pittenger C. Pharmacotherapeutic strategies and new targets in OCD. *Curr Top Behav Neurosci* 2021;49:331–84. https://doi.org/10.1007/7854_2020_204.
- [3] Pinckard-Dover H, Ward H, Foote KD. The decline of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder following FDA humanitarian device exemption approval. *Front Surg* 2021;8:642503. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.642503>.
- [4] Kahn L, Sutton B, Winston HR, Abosch A, Thompson JA, Davis RA. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: real world experience post-FDA-humanitarian use device approval. *Front Psychiatr* 2021;12:568932. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.568932>.
- [5] Macy AS, Theo JN, Kaufmann SCV, Ghazzaoui RB, Pawlowski PA, Fakhry HI, et al. Quality of life in obsessive compulsive disorder. *CNS Spectr* 2013;18: 21–33. <https://doi.org/10.1017/S1092852912000697>.
- [6] Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriëls L, Galert T, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1003–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306580>.
- [7] Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999;354:1526. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02376-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02376-4).
- [8] Food and Drug Administration. Humanitarian device exemption. n.d. <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/humanitarian-device-exemption>. Accessed 2021-06-05.
- [9] Denys D, Graat I, Mocking R, de Koning P, Vulink N, Figee M, et al. Efficacy of deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for refractory obsessive-compulsive disorder: a clinical cohort of 70 patients. *Am J Psychiatr* 2020;177:265–71. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19060656>.
- [10] Mar-Barrutia L, Real E, Segalás C, Bertolín S, Menchón JM, Alonso P. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review of worldwide experience after 20 years. *World J Psychiatr* 2021;11:659–80. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i9.659>.
- [11] Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One* 2015;10:e0133591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133591>.
- [12] Wu H, Hariz M, Visser-Vandewalle V, Zrinzo L, Coenen VA, Sheth SA, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): emerging or established therapy? *Mol Psychiatr* 2021;26:60–5. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00933-x>.
- [13] Martinho FP, Duarte GS, do Couto FS. Efficacy, effect on mood symptoms, and safety of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatr* 2020;81(3):19r12821. <https://doi.org/10.4088/JCP.19r12821>.
- [14] Kisely S, Hall K, Siskind D, Frater J, Olson S, Crompton D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:3533–42. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000981>.
- [15] Graat I, Rjt Mocking, de Koning P, Vulink N, Figee M, van den Munckhof P, et al. Predicting response to vALIC deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatr* 2021;82:20m13754. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13754>.
- [16] Zarzycki MZ, Domitrz I. Stimulation-induced side effects after deep brain stimulation - a systematic review. *Acta Neuropsychiatr* 2020;32:57–64. <https://doi.org/10.1017/neu.2019.35>.
- [17] Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health* 2007;10:326–35. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x>.
- [18] Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown obsessive compulsive scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatr* 1989;46:1006–11. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007>.
- [19] Aas IHM. Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatr* 2010;9:20. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-20>.
- [20] Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriëls L, Nuttin B. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatr* 2016;21:1272–80. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.124>.
- [21] Cano M, Alonso P, Martínez-Zalacain I, Subirà M, Real E, Segalás C, et al. Altered functional connectivity of the subthalamus and the bed nucleus of the stria terminalis in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2018;48: 919–28. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002288>.
- [22] Li N, Hollunder B, Baldermann JC, Kibleur A, Treu S, Akram H, et al. A unified functional network target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatr* 2021;90:701–13. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.006>.
- [23] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
- [24] Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Nordsletten AE, Lenhard F, Isomura K, Simpson HB. Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. *World Psychiatr* 2016;15:80–1. <https://doi.org/10.1002/wps.20299>.
- [25] Guzik A, Hunt PJ, Bijanki KR, Schneider SC, Sheth SA, Goodman WK, et al. Improving long term patient outcomes from deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 2020;20:95–107. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1694409>.
- [26] Aas IHM. Guidelines for rating global assessment of functioning (GAF). *Ann Gen Psychiatr* 2011;10:2. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-10-2>.
- [27] Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 1995;36:267–75. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71666-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71666-8).
- [28] Bono R, Alarcón R, Blanca MJ. Report quality of generalized linear mixed models in psychology: a systematic review. *Front Psychol* 2021;12:666182. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.666182>.
- [29] Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989;27:S178–89. <https://doi.org/10.1097/00005650-198903001-00015>.
- [30] Guyatt GH, Osoba D, Wu AW, Wyrwich KW, Norman GR. Clinical Significance Consensus Meeting Group. Methods to explain the clinical significance of health status measures. *Mayo Clin Proc* 2002;77:371–83. <https://doi.org/10.4065/77.4.371>.
- [31] Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Bennow K, Kivipelto M, et al. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2020. <https://doi.org/10.1002/alz.12172>.
- [32] Cohen Jacob. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press; 1977.
- [33] Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown obsessive compulsive scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatr* 1989;46:1012–6. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008>.
- [34] Sedgwick P. Clinical significance versus statistical significance. *BMJ* 2014;348: g2130. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2130>.
- [35] Graat I, Mocking R, Figee M, Vulink N, de Koning P, Ooms P, et al. Long-term outcome of deep brain stimulation of the ventral part of the anterior limb of the internal capsule in a cohort of 50 patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatr* 2021;90:714–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.08.018>.
- [36] Kuckertz JM, Rhee DW, Schreck M, Van Kirk N, Dattolico D, Falkenstein MJ. Reevaluating the psychometric properties of symptom measures within longitudinal contexts: the Yale-Brown obsessive compulsive scale and

- dimensional obsessive-compulsive scale. *Psychol Assess* 2021;33:756–65. <https://doi.org/10.1037/pas0001017>.
- [37] Liu JKC, Soliman H, Machado A, Deogaonkar M, Rezai AR. Intracranial hemorrhage after removal of deep brain stimulation electrodes. *J Neurosurg* 2012;116:525–8. <https://doi.org/10.3171/2011.10.JNS11465>.
- [38] Barcia JA, AVECILLAS-CHASIN JM, NOMBELA C, ARZA R, GARCÍA-ALBEA J, PINEDA-PARDO JA, et al. Personalized striatal targets for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimul* 2019;12:724–34. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.226>.
- [39] Rjt Mocking, Graat I, Denys D. Why has deep brain stimulation had so little impact in Psychiatry? *Front Neurol* 2021;12:757142. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.757142>.

Objetivo 4: Analizar si existen diferencias en la respuesta a la estimulación cerebral profunda a largo plazo en pacientes con TOC grave refractario a tratamiento, en función del sexo.

Título del artículo: Mar-Barrutia L, Ibarrondo O, Mar J, Real E, Segalàs C, Bertolín S, Aparicio MA, Plans G, Menchón JM, Alonso P. Sex differences in clinical response to Deep Brain Stimulation in resistant Obsessive Compulsive Disorder. *Span J Psychiatry Ment Health* 2024:S2950-2853(24)00013-9.

doi: 10.1016/j.sjpmh.2024.01.006

Resumen: La estimulación cerebral profunda (DBS) es una alternativa eficaz y bien tolerada para tratar el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) refractario grave, aunque se sabe poco sobre los factores que predicen la respuesta. El objetivo de este estudio fue explorar las diferencias sexuales potenciales en el patrón de respuesta a DBS en pacientes con TOC. Realizamos un estudio observacional prospectivo en 25 pacientes con TOC severo resistente reclutados para DBS. La respuesta al tratamiento se definió como una reducción de ≥ 35 % en la puntuación de la escala obsesivo-compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS). Se calcularon modelos de regresión logística para medir la probabilidad de respuesta en el seguimiento a corto y largo plazo por sexo, medida por la puntuación Y-BOCS. Se llevaron a cabo análisis similares para estudiar los cambios en la sintomatología depresiva evaluada con la escala de calificación de depresión de Hamilton (HDRS). Además, se calcularon los tamaños del efecto para evaluar la importancia clínica. No observamos diferencias clínicas significativas entre hombres y mujeres antes de la implantación de DBS, ni en la respuesta después de un año de estimulación. En el seguimiento a largo plazo, el 76,9 % de los hombres podrían considerarse respondedores a la DBS frente a solo el 33,3 % de las mujeres. La razón de posibilidades de respuesta final en hombres fue de 10,05 con intervalos de confianza significativos (88,90 y 1,14). No se identificaron otros predictores de respuesta. La diferencia de sexo en la reducción de Y-BOCS fue clínicamente significativa, con un tamaño del efecto de 3,2. Nuestros resultados sugieren que el sexo podría influir en la respuesta a largo

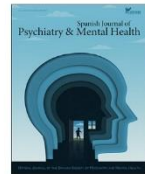
plazo a la DBS en el TOC, un hallazgo que debe confirmarse en nuevos estudios dada la escasez de resultados sobre los predictores de respuesta a la DBS.



Available online at www.sciencedirect.com

Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health

journal homepage: <http://http://www.elsevier.es/sjpmh>



Original

Sex differences in clinical response to deep brain stimulation in resistant obsessive-compulsive disorder

Lorea Mar-Barrutia^{a,b,c}, Oliver Ibarrondo^{d,e}, Javier Mar^{d,e,f}, Eva Real^{a,g,h},
Cinto Segalàs^{a,g,h,i}, Sara Bertolín^{a,g,h}, Marco Alberto Aparicio^j, Gerard Plans^j,
José Manuel Menchón^{a,g,h,i}, Pino Alonso^{a,g,h,i,*}

^a OCD Clinical and Research Unit, Department of Psychiatry, Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain

^b Osakidetza Basque Health Service, Araba University Hospital, Department of Psychiatry, Vitoria-Gasteiz, Spain

^c Bioaraba Health Research Institute, Vitoria-Gasteiz, Spain

^d Osakidetza Basque Health Service, Debagoina Integrated Health Organisation, Research Unit, Arrasate-Mondragón, Spain

^e Biodonostia Health Research Institute, Donostia-San Sebastián, Spain

^f Kronikgune Institute for Health Services Research, Barakaldo, Spain

^g Bellvitge Biomedical Research Institute-IDIBELL, Barcelona, Spain

^h CIBERSAM (Centro de Investigación en Red de Salud Mental), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

ⁱ Department of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Spain

^j Department of Neurosurgery, Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 October 2023

Accepted 31 January 2024

Available online xxx

Keywords:

Deep brain stimulation
Obsessive-compulsive disorder
Predictors of response
Side effects
Comparative effectiveness
Long-term
Gender

ABSTRACT

Introduction: Deep brain stimulation (DBS) is an effective alternative to treat severe refractory obsessive-compulsive disorder (OCD), although little is known on factors predicting response. The objective of this study was to explore potential sex differences in the pattern of response to DBS in OCD patients.

Methods: We conducted a prospective observational study in 25 patients with severe resistant OCD. Response to treatment was defined as a $\geq 35\%$ reduction in Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) score. Logistic regression models were calculated to measure the likelihood of response at short and long-term follow-up by sex as measured by Y-BOCS score. Similar analyses were carried out to study changes in depressive symptomatology assessed with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Additionally, effect sizes were calculated to assess clinical significance.

Results: We did not observe significant clinical differences between men and women prior to DBS implantation, nor in the response after one year of stimulation. At long-term follow-up, 76.9% of men could be considered responders to DBS versus only 33.3% of women. The final response odds ratio in men was 10.05 with significant confidence intervals (88.90–1.14). No other predictors of response were identified. The sex difference in Y-BOCS reduction was clinically significant, with an effect size of 3.2. The main limitation was the small sample size.

Conclusions: Our results suggest that gender could influence the long-term response to DBS in OCD, a finding that needs to be confirmed in new studies given the paucity of results on predictors of response to DBS.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (SEPSM). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is characterized by intrusive and repetitive thoughts, images or impulses (obsessions) that generate anxiety, followed by mental or motor actions (compul-

sions) performed to alleviate it. OCD usually begins in childhood, adolescence or the first years of adult life, and can create major difficulties in social, academic, work and family adaptation.¹

There are effective approaches to treat OCD, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and behavioral therapy, in particular, exposure with response prevention, being first-choice options.² In patients refractory to these first-line approaches, other alternatives include potentiation with second-generation antipsychotics, dual-action antidepressants such as venlafaxine, and cognitive

* Corresponding author.

E-mail address: mpalonso@bellvitgehospital.cat (P. Alonso).

<https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2024.01.006>

2950-2853/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (SEPSM). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article as: L. Mar-Barrutia, O. Ibarrondo, J. Mar et al., Sex differences in clinical response to deep brain stimulation in resistant obsessive-compulsive disorder, *Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health*, <https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2024.01.006>

therapy.² Drugs with glutamatergic action have also been described to be useful in refractory forms of OCD.³ Between 60% and 75% of patients with OCD respond well to the standard combination of psychopharmacological treatment and cognitive-behavioral therapy (CBT), although some show just a partial response.² Nevertheless, around 5–10% of patients with OCD are refractory to all available treatments and develop extremely severe, disabling forms of the disease,⁴ this being accompanied by great suffering for both patients and their families.^{5,6} Over the last two decades, new treatment options have been proposed for these patients, including deep brain stimulation (DBS).⁷

Treatment of severe and disabling OCD using DBS was proposed in 1999 by Nuttin et al.,⁸ and has been shown to be effective in ameliorating symptoms in over half of patients undergoing it.⁹ Nearly 300 DBS devices have been implanted worldwide in various anatomical targets including the ventral capsule/ventral striatum, anterior limb of the internal capsule, subthalamic nucleus, and bed nucleus of the stria terminalis.^{10–12} Meta-analyses studying the response to DBS in the short term indicate that 60% of patients achieve symptom relief as indicated by $\geq 35\%$ reduction in the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) score.^{11–13} Recent studies on the response to DBS in the long term confirm that improvement achieved in the first years is maintained over time.^{9,10} The uncertainty about individual outcomes, its invasive nature, the possible surgical complications and adverse effects make it fundamental to identify clinical predictors of response to improve patient selection.^{13,14} Nevertheless, the study of this topic has yielded few results to date. So far, the only factors associated with good response in some studies have been a late age at OCD onset, comorbidity with personality disorder,^{13,14} sexual and religious obsessions and good insight.¹⁴

It has been described that some clinical characteristics of OCD, such as age at onset and symptom dimensions, might be affected by an influence of sex on the disorder.¹⁵ Specifically, a higher percentage of patients with early-onset forms of OCD are men, and they are more likely to have order/symmetry symptoms, comorbid tic disorders, and a family history of OCD.¹⁵ Women, on the other hand, show later-onset forms of OCD, and are more likely to experience comorbid depression and contamination/cleaning symptoms as their primary symptom dimension.¹⁶ Further, the influence of sex on OCD is not limited to clinical characteristics, but could also be related to the etiological bases of the disease. In particular, sex differences have been described in some of the polymorphisms associated with an increased genetic risk of developing OCD¹⁷ and numerous studies demonstrate the influence of female sex hormones on the onset or worsening of the disease, at different reproductive stages (menarche, pregnancy, postpartum).¹⁸ Different patterns of neuropsychological performance depending on sex among OCD patients have been also described, supporting the hypothesis of sexual dimorphism associated with the disorder.¹⁹ Sex does not appear to influence the response to CBT or pharmacological treatment in OCD.^{2,20} Given the limited number of OCD patients undergoing DBS, to date, it has not been explored neither whether there are sex differences in the pattern of response to neurostimulation at short- and long-term, nor whether such differences could modulate the influence of other predictive variables.

The objective of this study was to analyze whether there are sex differences in the pattern of response and tolerance to DBS in the short- and long-term in patients with severe refractory OCD and whether sex could be a predictor of response to DBS or mediate the predictive value of other clinical variables.

Methods

We analyzed differences in response to DBS by sex in a sample of twenty-five patients participating in a prospective observational study conducted between 2007 and 2021 to establish long-term efficacy of DBS in patients with severe and refractory OCD.⁹ Patients were recruited through the OCD Clinical and Research Unit at the Department of Psychiatry in Bellvitge Hospital (Barcelona) between 2007 and 2020 and followed up until 2021. Diagnosis was assigned by two psychiatrists with extensive clinical experience in OCD (P.A. and C. S.), following DSM-IV-TR (from 2007 to 2013) and subsequently DSM-5 criteria for OCD, using the Spanish version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) 6.0 and 7.0.2 versions. The study protocol was approved by the Hospital Clinical Research Ethics Committee. To be eligible, patients had to meet the following inclusion criteria: 1. Diagnosis of severe OCD understood as a total Y-BOCS²¹ score over 32; 2. OCD refractory to standard treatment defined as (a) failure to respond to a minimum of six attempts with first- and second-line medications, including at least three SSRIs, clomipramine and the addition of two different antipsychotics and (b) failure to respond to CBT (twenty 1-h sessions of in vivo exposure with response prevention); 3. Severe impairment of daily functioning with a Global Assessment of Functioning (GAF)²² score < 45 ; 4. Diagnosis of disabling OCD documented in their medical record more than 5 years earlier; 5. Age over 18 years; and 6. Ability to understand and follow instructions and provide their own written informed consent to participate in the study. The surgical procedure was carried out in the Neurosurgery Department, as described in detail in the [annex](#).

Variables

For each patient, we collected information on the following variables: age at DBS device implantation, age at OCD onset, sex, years of education, most severe OCD symptom dimension (considering the following categories: 1. Aggressive; 2. Sexual/religious; 3. Symmetry/ordering; 4. Contamination/cleaning; 5. Hoarding; or 6. Miscellaneous), psychiatric comorbidities, adverse effects, and DBS treatment duration. Current and lifetime prevalence of psychiatric comorbidities were assessed through SCID-I.

To assess response to treatment over the follow-up, the Spanish version of the Y-BOCS was used, which measures the severity of obsessive-compulsive symptoms (score range: 0–40).²³ The questionnaire was administered at the beginning of the study, at 3, 6, 9 and 12 months after implantation and annually thereafter up to 12 years. Following standard criteria,²⁴ patients were considered responders if their Y-BOCS score decreased by 35% or more.^{14,24} Given that depressive disorders are the most common comorbidity in patients with OCD, we also used the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) questionnaire to measure the severity of depressive symptoms (score ranging from 0 to 54).²⁵ Global functioning was evaluated at each visit using the GAF. This tool measures social, occupational and psychological functioning (score range: 1–100).²² Patients were assessed for adverse events occurrence at each visit using a checklist containing the most common DBS side effects.

Statistical analysis

Differences in social and clinical characteristics between men and women were assessed using Student's *t*-test for normally distributed data and Wilcoxon's nonparametric test for ordinal and non-normally distributed data. The significance level was set at $p = 0.05$. Chi-square tests were used to analyze contingency tables. All the statistical analysis were carried out using R, version 3.6.1.

The likelihood of response to DBS by sex was calculated using binary logistic regression. As previously stated, the cut-off for a positive response was set at a $\geq 35\%$ reduction in Y-BOCS score.²⁴ Considering this cut-off, response to treatment was used as the dependent variable, sex as the independent variable, and age at OCD onset, main OCD symptom dimension, age at DBS surgery and initial Y-BOCS score as adjustment covariates. To compare the early and final response, two different models were built by measuring the level of Y-BOCS score reduction at 1 year (early reduction) and at the end of the follow-up (long-term reduction). The analyses were repeated considering only sex as the independent variable and treatment response as the dependent one, to assess whether the results were maintained when the covariates were not introduced into the model. For HDRS and GAF, logistic models were built to assess the likelihood of a $\geq 50\%$ reduction in the score of HDRS and a GAF score > 60 . To compare the logistic regression models, we used the Akaike information criteria (AIC). The lower the AIC is, the better the model. To assess whether the magnitude of any observed sex difference in the reduction in Y-BOCS score was clinically significant, the effect size was calculated,²⁶ dividing the difference between the means of men and women by the pooled standard deviation of their values. The effect is considered negligible when the effect size is less than 0.2, and small, moderate or large when it is between 0.2 and 0.5, between 0.5 and 0.8, or greater than 0.8 respectively.²⁶

A sample size of 17 patients in each group would have been necessary to detect a difference equal or greater than 15% in the percentage of reduction on Y-BOCS scores, assuming a common standard deviation of 15 (data derived from meta-analysis on the response to DBS in OCD¹³), an estimated rate of follow-up losses of 5%, an alpha risk of 0.05 and a beta risk of less than 0.2 in a bilateral contrast. Our sample size is consequently limited, so results from this study must be confirmed in larger groups of OCD subjects treated with DBS.

Results

Table 1 shows the characteristics of the 25 patients who underwent DBS implantation, differentiated by sex: 13 men versus 12 women. The mean age was slightly higher among women, without reaching statistical significance. No statistically significant differences were found by sex in other characteristics such as age at OCD onset, baseline Y-BOCS score, main OCD dimension, years since the neurosurgical technique was performed, and years from OCD onset to DBS implantation. Only years of education were significantly higher in men. Patients were followed for 76.3 months (± 40.4 ; range: 12–156). We observed no significant sex difference in early response (defined as response at 12 months after the start of stimulation) with rates of 61.5% in men and 58.3% in women. On the contrary, significant sex differences emerged in variables associated with the long-term response to DBS, namely, the reduction in Y-BOCS score, mean percentage of Y-BOCS reduction, and final response to treatment, applying the cut-off of a $\geq 35\%$ reduction in Y-BOCS (see Fig. 1). Notably, 76.9% of men could be considered long-term responders versus only 33.3% of women. A similar pattern of sex influence was observed in changes on comorbid depressive symptoms. While no significant differences were detected between men and women on reductions on HDRS scores on the short term, men showed higher HDRS long-term improvement than women (46.2% vs. 16.7%), although this difference did not reach statistical significance. No specific individual stressor (either due to personal factors or related to the device – battery depletion –) was associated with the long-term evolution of the patients.

Adverse effects and comorbidities are reported in Table 2. There were no major sex differences in adverse effects, only headache and

manic episodes were significantly more common in women than in men. The most common psychiatric side effect was hypomania which appeared in six women and five men. Significant differences were observed for manic episodes that required hospitalization, these occurring in four women. Two of them were patients with a previous comorbid diagnosis of bipolar disorder on mood stabilizer treatment with lithium carbonate. All manic episodes resolved completely with pharmacological treatment (risperidone or olanzapine) and adjustment of stimulation parameters, and did not recur with new stimulation trials. Antipsychotic treatment in these four patients was discontinued less than four weeks after discharge and it was not considered necessary to initiate a mood stabilizer in the two patients who were not previously taking one. There were no manic episodes among men, but one did have a psychotic episode that required hospitalization and remitted with antipsychotic treatment (risperidone).

The results of the logistic regression model analyzing Y-BOCS long-term response (Tables 3 and 4) were highly significant, yielding a final response odds ratio (OR) in men of 10.05 with confidence intervals (CIs) of 88.90 and 1.14. No other variables were statistically significant. Although the OR for Y-BOCS response at 1 year in men was 7.58, it did not reach statistical significance (CI: 263.38, 0.22). Similarly, the OR for the 1-year (OR: 3.89, CI: 29.14, 0.52) and long-term (OR: 5.49, CI: 44.01, 0.68) HDRS changes were non-significant and also for the 1-year (OR: 4.03, CI: 141.93, 0.11) and long-term (OR: 0.88, CI: 1.62, 0.48) GAF changes. The model without covariates yielded the same outcome (Table 4).

The effect sizes are listed in Table 5 and also indicate that the sex difference in Y-BOCS reduction was clinically significant since it was associated with an effect size of 3.2, which according to Cohen's criteria can be classified as very large.

Discussion

The main finding of this study is that sex seems to significantly influence the long-term response to DBS in severe refractory OCD, an association being found between a better and more sustained response to DBS and male sex, regardless of other variables such as age at OCD onset or main OCD symptom dimension. Although these results should be interpreted with caution given the small sample size of our study, they could help in the task of identifying predictors of response to DBS, a field of research with very limited results to date.

Even though the results are not conclusive, some studies in patients with Parkinson's disease treated with DBS have described a different response by sex. Accolla et al.,²⁷ detected a smaller reduction in some symptoms of the disease, like bradykinesia, after one year of DBS in female patients. In the same vein, Romito et al.,²⁸ observed a poorer initial response of motor symptoms in female patients in the first year of stimulation, with more lower limb akinesia and poorer gait score, though sex differences become insignificant after five years of treatment. On the other hand, Dietrich et al.,²⁹ described that female patients with Parkinson's disease treated with DBS improved significantly more than their male counterparts in levels of depression associated with the disease, showed greater gains in quality of life and managed to significantly reduce the doses of levodopa necessary to control their motor symptoms. Finally, Golfrè Andreasi et al.,³⁰ did not find significant sex differences in response to DBS, but did note that female patients might require different adjustments to stimulation parameters and specific modifications of comorbid treatments to achieve as good outcomes as male patients. This last finding seems especially important given that the limited clinical experience in the use of DBS in OCD leads to the use of the same stimulation parameters, at least initially, for both sexes, while this might not be the best ther-

Table 1
Characteristics of OCD patients treated with deep brain stimulation and response to DBS by sex.

	Men (N = 13)		Women (N = 12)		Total (N = 25)		p
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	
Intervention age	45.5	12.16	49.8	8.8	47.5	10.7	0.326
Years of education*	13.2	2.51	10.3	2.5	11.8	2.9	0.008
Age at OCD diagnosis	16.5	7.15	15.9	3.2	16.2	5.5	0.785
Baseline Y-BOCS	36.0	2.5	35.7	1.1	35.8	1.9	0.672
Long-term Y-BOCS	18.1	8.9	23.5	6.1	20.7	8.0	0.092
Long-term Y-BOCS reduction (%)	49.6	24.1	34.4	16.3	42.3	21.7	0.074
1-Year Y-BOCS	17.8	8.6	20.7	5.9	19.2	7.4	0.351
1-Year Y-BOCS reduction (%)	50.1	23.9	42.1	16.3	46.2	20.6	0.341
Baseline HDRS	17.8	5.0	16.6	5.2	17.2	5.0	0.539
Baseline GAF	36.9	7.2	38.3	5.4	37.6	6.3	0.588
Years since OCD diagnosis	28.9	8.73	33.8	8.4	31.3	8.8	0.167
Time with DBS (months)	67.4	40.6	86.0	39.6	76.3	40.4	0.285
	Men	%	Women	%	Total	%	
1-Year response (Y-BOCS reduction)							0.870
Y-BOCS $\geq 35\%$	8	61.5%	7	58.3%	15	60.0%	
Y-BOCS $< 35\%$	5	38.5%	5	41.7%	10	40.0%	
Long-term response (Y-BOCS reduction)*							0.028
Y-BOCS $\geq 35\%$	10	76.9%	4	33.3%	14	56.0%	
Y-BOCS $< 35\%$	3	23.1%	8	66.7%	11	44.0%	
Patterns of long-term response (Y-BOCS reduction)							0.032
Sustained good responders	8	61.5%	4	25.0%	11	44.0%	
Fluctuating responders	2	15.4%	4	8.3%	3	12.0%	
Persistent non-responders	3	23.1%	4	66.7%	11	44.0%	
1-Year response (HDRS reduction)							0.543
HDRS $\geq 50\%$	7	53.8%	5	41.7%	12	48.0%	
HDRS $< 50\%$	6	46.2%	7	58.3%	13	52.0%	
Long-term response (HDRS reduction)							0.053
HDRS $\geq 50\%$	6	46.2%	2	16.7%	8	32.0%	
HDRS $< 50\%$	7	53.8%	10	83.3%	17	68.0%	
1-Year response GAF							0.404
GAF > 60	7	53.8%	8	66.7%	15	60.0%	
GAF ≤ 60	6	46.2%	4	33.3%	10	40.0%	
Long-term response GAF							0.404
GAF > 60	7	53.8%	8	66.7%	15	60.0%	
GAF ≤ 60	6	46.2%	4	33.3%	10	40.0%	
OCD dimension							0.125
Aggressive obsessions	6	46.2%	5	41.7%	11	44.0%	
Religious/sexual obsessions	0	0.0%	2	16.7%	2	8.0%	
Symmetry/ordering	4	30.8%	0	0.0%	4	16.0%	
Contamination/cleaning	3	23.1%	4	33.3%	7	28.0%	
Miscellaneous	0	0.0%	1	8.3%	1	4.0%	

OCD: obsessive-compulsive disorder; DBS: deep brain stimulation; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning.

* $p < 0.05$.



Fig. 1. Mean Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale score throughout the follow-up by sex. Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; SE: standard error.

Table 2
Comorbidities associated with the obsessive-compulsive disorder diagnosis and adverse effects of deep brain stimulation treatment by sex.

	Men (N = 13)		Women (N = 12)		Total (N = 25)		p
<i>Comorbidities</i>							
Major depressive disorder	5	38.5%	5	41.7%	10	40.0%	0.870
Bipolar disorder	0	0.0%	2	16.7%	2	8.0%	0.125
Dysthymia	0	0.0%	1	8.3%	1	4.0%	0.288
Panic disorder	0	0.0%	1	8.3%	1	4.0%	0.288
Social phobia	0	0.0%	2	16.7%	2	8.0%	0.125
Eating disorder	1	7.7%	0	0.0%	1	4.0%	0.327
General anxiety disorder	0	0.0%	1	8.3%	1	4.0%	0.288
<i>Device and/or surgery-related adverse effects</i>							
Wound infection	1	7.7%	2	16.7%	3	12.0%	0.180
Post-surgical headache	3	23.1%	5	41.7%	8	32.0%	0.168
Tightness at extension leads	7	53.8%	8	66.7%	15	60.0%	0.867
<i>Neurological and somatic adverse effects</i>							
Memory complaints	3	23.1%	8	66.7%	11	44.0%	0.066
Weight gain	2	15.4%	4	33.3%	6	24.0%	0.280
Insomnia	3	23.1%	5	41.7%	8	32.0%	0.596
Headache*	2	15.4%	8	66.7%	10	40.0%	0.019
Fatigue	3	23.1%	6	50.0%	9	36.0%	
Nausea and epigastric pain	2	15.4%	1	8.3%	3	12.0%	0.250
Enuresis	1	7.7%	1	8.3%	2	8.0%	0.867
Diarrhea	0	0.0%	1	8.3%	1	4.0%	0.357
<i>Psychiatric adverse effects</i>							
Hypomania	5	23.1%	6	33.3%	11	28.0%	0.960
Manic episodes*	0	0.0%	4	33.3%	4	16.0%	0.023
Psychosis	1	7.7%	0	0.0%	1	4.0%	0.327
Apathy	2	15.4%	6	50.0%	8	32.0%	0.138
Anxiety worsening	3	23.1%	4	33.3%	7	28.0%	0.356

* p < 0.05.

apeutic alternative. Moreover, it would be extremely interesting to explore whether there are differences by sex in the stimulation parameters associated with the optimal response and take this into account in future studies.

The Parkinson's disease literature has tended to attribute variations in response to DBS by sex to differences in the structure, function, and connectivity of the basal ganglia between men and women, as well as to the possible influence of hormones on the neurodevelopment and functioning of some brain regions.²⁷ In fact, a marked sex dimorphism has been described in brain regions with a high number of estrogen receptors.²⁸ Specifically, after correcting for global brain volume, men have larger gray matter volumes in the amygdala and hippocampus, while women tend to have larger volumes in the orbitofrontal cortex, hippocampus, and caudate nucleus.³¹ It is noteworthy that many of these areas with marked sex dimorphism have been implicated in the etiopathogenesis of OCD and are part of the cortico-striatal-thalamo-cortical circuit that is postulated to be dysfunctional in OCD, this being precisely what DBS seeks to regulate.³² Supporting the view that there are sex differences between brain regions involved in OCD, a study in twins by den Braber et al.,³³ described that regions that were related to obsessive symptoms, including the left middle temporal gyrus, right middle temporal gyrus, and right precuneus, had different volumes between men and women. Studies analyzing sex differences in brain structure in patients with OCD are very scarce. In most cases, the influence of sex tends to be included as a confounding variable, with no direct analysis of differences between men and women.³² In a recent study, Ma et al.,³⁴ described sex differences in resting brain functional connectivity in patients with OCD. Compared to males, female OCD patients showed higher amplitude of low-frequency fluctuations in the right parahippocampal gyrus, a part of the limbic system related to executive control and emotional regulation. Female OCD patients also showed a significantly decreased functional connectivity between the right parahippocampal gyrus and several brain regions including the right posterior central gyrus/precentral gyrus/superior temporal

gyrus/barycentric lobule and left anterior cuneus.³⁴ Bearing in mind that the beneficial effect of DBS is based precisely on its ability to modulate the connectivity between different brain regions, it would be crucial in future studies to ascertain whether there are pre-surgical sex differences in brain connectivity in patients with severe refractory forms of OCD as this might allow us to predict which patients would benefit most from DBS.

There are also notable similarities between our findings related to age at surgery and those from studies on the use of DBS in Parkinson's disease.³⁵ Although the difference did not reach statistical significance, in our sample, women seem to take longer to receive DBS than men, being older at the time of DBS implantation and having a longer history of illness, a factor that might be potentially associated with a poorer response to DBS. In the case of Parkinson's disease, numerous studies indicate that women tend to be more fearful of the possible side effects of an invasive neurosurgical procedure such as DBS and more likely to reject this type of approach than men.³⁶ Future work should explore whether this same pattern of differential access to DBS by sex also occurs in the case of OCD, and if so, explore the underlying reasons.

Sex does not seem to significantly influence the overall response to pharmacological or cognitive-behavioral treatments in OCD, unlike other factors such as age, family history of OCD, baseline severity, age at onset, insight, and certain symptom dimensions.^{37–39} Nonetheless, the subgroup of patients with particularly severe forms of OCD who are refractory to all other types of treatment and receive DBS might have distinct characteristics at the brain level that might explain an influence of sex on the long-term response to DBS.

Although DBS was generally a well-tolerated treatment, it is important to note that women showed more adverse effects of all kinds than men except for nausea and epigastric pain. These differences were especially evident in the appearance of manic symptoms and headache. The small sample size does not allow us to hypothesize about the reasons for this poorer tolerance, but future studies should address whether the factors that explain it are the

Table 3

Likelihood of long-term and 1-year response to deep brain stimulation based on Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale score ($\geq 35\%$ reduction), on Hamilton Depression Rating Scale score ($\geq 50\%$ reduction) and on Global Assessment of Functioning (≥ 60).

Long term Y-BOCS	Odds ratio	Upper CI	Lower CI	p
Male sex	10.05	88.90	1.14	0.038
Age at OCD diagnosis	1.11	1.42	0.86	0.423
Age at DBS surgery	1.02	1.15	0.91	0.705
Baseline HDRS	0.91	1.13	0.74	0.403
Baseline Y-BOCS	0.95	1.58	0.57	0.848
Y-BOCS 1 year	Odds ratio	Upper CI	Lower CI	p
Male sex	7.58	263.38	0.22	0.263
Age at OCD diagnosis	1.89	3.98	0.90	0.091
Age at DBS surgery	1.06	1.21	0.92	0.412
Baseline HDRS	1.23	1.68	0.91	0.183
Baseline Y-BOCS	1.54	3.49	0.68	0.299
Long term HDRS	Odds ratio	Upper CI	Lower CI	p
Age at DBS surgery	1.04	1.17	0.92	0.524
Male sex	5.49	44.01	0.68	0.109
Baseline HDRS	1.02	1.24	0.83	0.856
Age at OCD diagnosis	0.91	1.13	0.74	0.396
HDRS 1 year	Odds ratio	Upper CI	Lower CI	p
Age at DBS surgery	0.61	0.95	0.40	0.030
Male sex	3.89	29.14	0.52	0.186
Baseline HDRS	1.02	1.24	0.84	0.851
Age at OCD diagnosis	1.00	1.21	0.83	0.981
Long term GAF	Odds ratio	Upper CI	Lower CI	p
Age at DBS surgery	1.04	1.15	0.94	0.484
Male sex	0.69	3.91	0.12	0.671
Baseline GAF	0.97	1.11	0.85	0.699
Age at OCD diagnosis	0.91	1.11	0.75	0.361
GAF 1 year	Odds ratio	Upper CI	Lower CI	p
Age at DBS surgery	1.08	1.21	0.96	0.197
Male sex	0.74	4.42	0.13	0.745
Baseline GAF	0.95	1.09	0.83	0.494
Age at OCD diagnosis	0.93	1.14	0.76	0.483

DBS: deep brain stimulation; OCD: obsessive-compulsive disorder; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CI: confidence interval; GAF: Global Assessment of Functioning.

Table 4

Likelihood of long-term (logistic regression) response to deep brain stimulation based on Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale score ($\geq 35\%$ reduction) and only according to sex.

Long term Y-BOCS	Odds ratio	Upper CI	Lower CI	p
Male sex	6.67	1.14	38.84	0.035

Table 5

Effect size of the sex differences in reductions in Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and Hamilton Depression Rating Scale scores.

	Males	Females	Difference	Effect size
Reduction Y-BOCS	17.8	12.2	5.7	3.2
Baseline standard deviation	2.5	1.1		
Reduction HDRS	7.3	4.6	2.7	0.5
Baseline standard deviation	5.0	5.2		

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

same ones that underlie poorer long-term response. Although DBS is an effective therapy for a significant percentage of patients with refractory OCD and tends to be well tolerated, it is not exempt from potentially serious complications and has high financial and human resource costs. For these reasons, it is very important to identify variables that might help predict which patients are likely to respond best. To date, this search has yielded no conclusive results. A late onset of OCD and sexual/religious obsessions were associated with a better response to DBS in the meta-analysis by Alonso

et al.,¹³ while Graat et al.,¹⁴ described better insight as the only variable significantly associated with a better response to stimulation. In our study, we did not observe clear predictors of short-term response to DBS, although there was a non-significant trend toward a better response in patients with more advanced age at OCD onset, consistent with what has been found in some meta-analyses.⁴⁰ On the other hand, in our sample, patterns of long-term response differed significantly between the sexes. Specifically, men showed a good initial response that was maintained and even strengthened

over time, with two out of three patients meeting the criteria for response, while women showed a similar initial level of improvement, but their response decreased significantly over the years and only one in three women could be considered responders. The few studies published on the long-term response to DBS in OCD have not analyzed potential sex differences.¹⁴ If our results are confirmed, future studies should evaluate what changes at the brain level might underlie the long-term loss of efficacy of DBS in women. There is also a need to explore the possible importance of considering sex in optimizing stimulation parameters, to achieve the best possible response to DBS.

Regarding clinical implications, with the current level of evidence, it is not possible to make recommendations concerning sex to be applied in patient selection for DBS. Patient selection still must be based on the severity of the obsessive-compulsive symptoms, a lack of response to conventional treatment, a long history of OCD, and functional impairment that is disabling in daily life.^{13,14} Further, the late improvement in a subset of men in our sample support the importance of keeping the device active beyond one year despite a lack of initial response.⁹

The main limitation of our study is the small sample size. This limitation is systematically commented on in publications on DBS and can only be overcome when international collaborations are achieved allowing individual data of patients from different groups to be aggregated.^{11,12} This way, it would be possible to improve the level of evidence supporting the decision to apply DBS for the treatment of severe, refractory and disabling OCD.

Conclusions

The conclusion of our study is that male sex is associated with a better long-term response to DBS treatment in severe resistant OCD, a finding that should be replicated in future studies. It remains essential to study what factors can predict the short- and long-term response to DBS in OCD, given that the technique, although effective in a significant number of patients, is not risk-free and entails a high economic and human resource cost.

Funding

PA, ER, SB, CS and JMM acknowledge Carlos III Health Institute (PI 18/00856 and PI 22/00752) and FEDER funds ("A way to build Europe"). SB was supported by a Río Hortega grant (CM21/00278) from the Carlos III Health Institute (co-funded by the European Social Fund. Investing in your future). We thank the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Conflict of interest

PA, ER, CS, MAA, GP and JMM participated in a clinical trial sponsored by Medtronic to monitor the safety and performance of electrical stimulation of the AIC in patients with chronic, severe, treatment-resistant OCD from 2014 to 2017 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01135745). The other authors report no biomedical financial interest or potential conflicts of interest.

Authors' contributions

Lorea Mar-Barrutia: Conceptualization, Investigation, Writing – original draft; Oliver Ibarrondo: Methodology, Software, Formal analysis, Writing – review & editing; Javier Mar: Methodology, Formal analysis, Writing – original draft; Eva Real: Investigation, Validation, Writing – review & editing; Cinto Segalàs: Investigation, Validation, Writing – review & editing; Sara Bertolín: Investigation, Validation, Writing – review & editing; Marco Alberto Aparicio:

Investigation, Validation, Writing – review & editing; Gerard Plans: Investigation, Validation, Writing – review & editing; José Manuel Menchón: Investigation, Validation, Writing – review & editing; Pino Alonso: Conceptualization, Investigation, Writing – original draft. All authors revised the manuscript for important intellectual content and approved the final version. Further, they all had full access to all the data used in the study and accepted responsibility to submit for publication.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.sjpmh.2024.01.006.

References

1. Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2009;374:491–499, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60240-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60240-3).
2. Pittenger C. Pharmacotherapeutic strategies and new targets in OCD. *Curr Top Behav Neurosci*. 2021;49:331–384, <http://dx.doi.org/10.1007/7854.2020.204>.
3. Sheshachala K, Narayanaswamy JC. Glutamatergic augmentation strategies in obsessive-compulsive disorder. *Indian J Psychiatry*. 2019;61(Suppl. 1):S58–S65, <http://dx.doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry.520.18>.
4. Romanelli RJ, Wu FM, Gamba R, Mojtabai R, Segal JB. Behavioral therapy and serotonin reuptake inhibitor pharmacotherapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *Depress Anxiety*. 2014;31:641–652, <http://dx.doi.org/10.1002/da.22232>.
5. Kahn L, Sutton B, Winston HR, Abosch A, Thompson JA, Davis RA. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: real world experience post-FDA-humanitarian use device approval. *Front Psychiatry*. 2021;12:568932, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2021.568932> [eCollection 2021].
6. Macy AS, Theo JN, Kaufmann SCV, et al. Quality of life in obsessive compulsive disorder. *CNS Spectr*. 2013;18:21–33, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852912000697>.
7. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1003–1008, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2013-306580>.
8. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1999;354:1526, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02376-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02376-4).
9. Mar-Barrutia L, Ibarrondo O, Mar J, et al. Long-term comparative effectiveness of deep brain stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimul*. 2022;15:1128–1138, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2022.07.050>.
10. Graat I, Mocking R, Figee M, et al. Long-term outcome of deep brain stimulation of the ventral part of the anterior limb of the internal capsule in a cohort of 50 patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2021;90:714–720, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.08.018>.
11. Mar-Barrutia L, Real E, Segalàs C, Bertolín S, Menchón JM, Alonso P. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review of world-wide experience after 20 years. *World J Psychiatry*. 2021;11:659–680, <http://dx.doi.org/10.5498/wjpv.11.9.659>.
12. Martinho FP, Duarte GS, do Couto FS. Efficacy, effect on mood symptoms, and safety of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2020;81:19r12821, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.19r12821>.
13. Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One*. 2015;10:e0133591, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133591>.
14. Graat I, Mocking RJT, de Koning P, et al. Predicting response to vALIC deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2021;82, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.20m13754>, 20m13754.
15. Mathes BM, Morabito DM, Schmidt NB. Epidemiological and clinical gender differences in OCD. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:36, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-019-1015-2>.
16. Hofmeijer-Sevink MK, van Oppen P, van Megen HJ, et al. Clinical relevance of comorbidity in obsessive compulsive disorder: the Netherlands OCD Association study. *J Affect Disord*. 2013;150:847–854, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.014>.
17. Leckman JF. New insights into the genetic architecture of obsessive-compulsive disorder: another step along the way. *Am J Psychiatry*. 2022;179:177–179, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.22010027>.
18. Chatterjee A, Zumpf K, Sprague J, et al. Impact of the peripartum period on the longitudinal course of obsessive-compulsive disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2021;24:941–947, <http://dx.doi.org/10.1007/s00737-021-01134-3>.
19. Segalàs C, Alonso P, Labad J, et al. A case-control study of sex differences in strategic processing and episodic memory in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2010;51:303–311, <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsych.2009.05.008>.

20. Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2006;29:553–584, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.013>.
21. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:1006–1011, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007>.
22. Aas IHM. Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry.* 2010;9:20, <http://dx.doi.org/10.1186/1744-859X-9-20>.
23. Vega-Dienstmaier JM, Sal Y, Rosas HJ, et al. Validation of a version in Spanish of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Actas Esp Psiquiatr.* 2002;30:30–35.
24. Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Nordsletten AE, Lenhard F, Isomura K, Simpson HB. Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. *World Psychiatry.* 2016;15:80–81, <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20299>.
25. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56–62.
26. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care.* 1989;27:S178–S189.
27. Accolla E, Caputo E, Cogiamanian F, Tamma F, Mrakic-Sposta S, Marceglia S, et al. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2007;22:1150–1156, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21520>.
28. Romito LM, Contarino FM, Albanese A. Transient gender-related effects in Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation. *J Neurol.* 2010;257:603–608, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-5381-2>.
29. Dietrich AD, Koeppe JA, Buhmann C, et al. Sex disparities in the self-evaluation of subthalamic deep brain stimulation effects on mood and personality in Parkinson's disease patients. *Front Neurol.* 2020;11:776, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00776>.
30. Golfrè Andreasi N, Romito LM, Telesse R, et al. Short- and long-term motor outcome of STN-DBS in Parkinson's disease: focus on sex differences. *Neurol Sci.* 2022;43:1769–1781, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05564-w>.
31. Lenroot RK, Giedd JN. Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn.* 2010;72:46–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.008>.
32. Kong X-Z, Boedhoe PSW, Abe Y, et al. Mapping cortical and subcortical asymmetry in obsessive-compulsive disorder: findings from the ENIGMA Consortium. *Biol Psychiatry.* 2020;87:1022–1034, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.022>.
33. den Braber A, de Geus EJC, Boomsma DI, van't Ent D. Obsessive-compulsive symptoms and related sex differences in brain structure: an MRI study in Dutch twins. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2013;16:516–524, <http://dx.doi.org/10.1017/thg.2013.10>.
34. Ma Y, Zhao Q, Xu T, Wang P, Gu Q, Wang Z. Resting state functional brain imaging in obsessive-compulsive disorder across genders. *World J Biol.* 2022;23:191–200, <http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2021.1938669>.
35. Spindler P, Alzoobi Y, Kühn AA, Faust K, Schneider G-H, Vajkoczy P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease-related postural abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2022;45:3083–3092, <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-022-01830-3>.
36. Jost ST, Strobel L, Rizos A, et al. Gender gap in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *NPJ Park Dis.* 2022;8:47, <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-022-00305-y>.
37. Benatti B, Celebre L, Girone N, et al. Clinical characteristics and comorbidity associated with female gender in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res.* 2020;131:209–214, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.019>.
38. de Mathis MA, de Alvarenga P, Funaro G, et al. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Braz J Psychiatry.* 2011;33:390–399, <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462011000400014>.
39. Tripathi A, Avasthi A, Grover S, et al. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: findings from a multicentric study from India. *Asian J Psychiatry.* 2018;37:3–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2018.07.022>.
40. Hageman SB, van Rooijen G, Bergfeld IO, et al. Deep brain stimulation versus ablative surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2021;143:307–318, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.13276>.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta tesis confirman la efectividad y adecuada tolerabilidad a largo plazo de la estimulación cerebral profunda como opción terapéutica en pacientes con formas severas y refractarias a tratamiento de TOC. La mejoría de la clínica obsesiva se acompañaba de una mejoría también significativa del estado de ánimo y del funcionalismo global de los pacientes. Nuestros resultados sugieren que, en algunos pacientes, la respuesta a la ECP puede aparecer de forma demorada, en ausencia de una respuesta franca en el primer año de tratamiento, por lo que parece recomendable mantener a largo plazo la estimulación incluso cuando la respuesta inicial haya sido parcial o muy limitada. De hecho, detectamos tres patrones diferenciales de respuesta a largo plazo a la ECP en TOC, un grupo de pacientes con buena respuesta sostenida en el tiempo (60%), un grupo de pacientes resistentes o no respondedores (23%) y un tercer grupo de sujetos con mejorías fluctuantes, que tendían a presentar recaídas de la clínica obsesiva a lo largo de la evolución (15%).

La ECP fue en general bien tolerada por los pacientes, y la mayoría de efectos secundarios se relacionaron con la propia estimulación y resultaron reversibles tras los ajustes de la misma. La aparición de síntomas hipomaníacos fue, sin duda, el efecto secundario más frecuente en la esfera psiquiátrica.

Ninguna de las variables sociodemográficas y clínicas analizadas (incluyendo la edad de inicio del TOC, edad de los pacientes en el momento de la cirugía, tiempo de evolución del TOC y dimensiones de síntomas) mostró valor predictor de la respuesta a largo plazo a la ECP, excepto el sexo. Aunque no se evidenciaron diferencias entre sexos en la respuesta a corto plazo a los 12 meses de estimulación, al analizar los resultados a largo plazo, los varones mostraron una respuesta significativamente mayor a la ECP que las mujeres, en nuestra muestra.

Nuestros resultados relativos a la eficacia a largo plazo de la ECP coinciden con los descritos en la literatura. Así se desprende de la revisión sistemática que llevamos a cabo en paralelo al desarrollo de esta tesis, comparando la eficacia y tolerabilidad de la ECP para el TOC resistente a corto (CP) y largo plazo (LP).

Dicha revisión analiza datos de 40 estudios que incluyen un total de 344 pacientes. De estos, 29 (con 230 pacientes) describen la respuesta a corto plazo durante un promedio de 18,5 meses y 11 estudios (con 155 pacientes) describen la respuesta a largo plazo durante un promedio de 63,7 meses (considerando 36 meses como el límite mínimo para considerar respuesta a largo plazo). Los resultados describen una reducción del 47,4% en la escala Y-BOCS en los estudios a corto plazo y del 47,7% en los a largo plazo. El porcentaje de respondedores aumentó del 60,6 % en los estudios a corto plazo al 70,7 % en los estudios a largo plazo, lo que indica que la ECP supone una terapia eficaz para el TOC grave resistente en al menos dos tercios de los sujetos a largo plazo. Si bien los resultados apuntan a que la principal mejoría se produce durante el primer año de estimulación, el porcentaje de respondedores aumenta a medida que avanza la duración del tratamiento, lo que refuerza la importancia de mantener la estimulación a pesar de que no se observe respuesta franca en los primeros años. La revisión de los datos publicados permite describir tres grupos de pacientes de acuerdo con su patrón de respuesta a largo plazo: pacientes con buena respuesta sostenida (49,5%), pacientes que no responden persistentemente (pacientes resistentes con ninguna o casi ninguna mejoría) a pesar de los ajustes del tratamiento (28,1%) y pacientes con respuesta fluctuante que presentaron recaídas de sus síntomas independientemente de los factores ambientales (22,5%).

Aunque la DBS en el TOC es mucho menos eficaz que en los trastornos neurológicos como el temblor esencial o la enfermedad de Parkinson, su potencial terapéutico no debe pasarse por alto si consideramos que los candidatos para DBS han demostrado ser resistentes a todos los tratamientos aprobados para el TOC, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la clomipramina y varios antipsicóticos, así como la TCC prolongada e intensiva. Tal y como se describe en la introducción, los pacientes con TOC resistente tienen una funcionalidad muy limitada. Por ello, la reducción media de la sintomatología del 47% aproximadamente, comporta una mejoría muy

significativa de la calidad de vida de los pacientes. El hecho de que dos tercios de estos pacientes severamente discapacitados y altamente resistentes mejoren con DBS respalda la eficacia de la modulación eléctrica directa de los hipotéticos circuitos disfuncionales en el TOC.

Sin embargo, a pesar de que se trate de una técnica eficaz para los pacientes con TOC resistente, un tercio de los sujetos sometidos a ECP no muestran mejoría clínica persistiendo clínica obsesiva severamente incapacitante. En estos casos en los que se han agotado las respuestas terapéuticas se plantean diversas opciones. Por un lado, cabría plantearse el empleo de la terapia cognitivo-conductual después de implantar los electrodos para tratar los rituales que persisten a menudo, aunque los pacientes ya no experimenten tantos pensamientos intrusivos o los vivan con menos angustia emocional asociada. En estos casos, los rituales pueden haber sido parte de la vida del paciente durante años y haberse transformado en hábitos conductuales.

Otra alternativa sería reimplantar los electrodos en diferentes dianas terapéuticas, sobre todo en aquellos en quienes se confirma una colocación subóptima de los electrodos. A pesar de los riesgos quirúrgicos, se han encontrado resultados alentadores en algunos estudios(28). También se podrían implantar más de dos electrodos en un mismo paciente, que permitan la estimulación simultánea de diversas dianas cerebrales. Algunos estudios sugieren que los pacientes que no hayan respondido en una determinada diana terapéutica de la vía córtico-estriado-tálamo-cortical, podrían responder en otra diana alternativa de la misma vía(197).

Por último, cuando no mejoren con estas alternativas o no sean factibles (por riesgos quirúrgicos, dificultades anatómicas, problemas somáticos, negativa del paciente...), cabría considerar la cirugía estereotáctica. Se ha constatado un auge y grandes avances en las técnicas neuroablativas en los últimos años, mostrando resultados optimizados y reduciendo los efectos secundarios. En un metanálisis realizado por Kumar y cols. la neurocirugía ablativa para el TOC obtuvo una mayor reducción en las puntuaciones de Y-BOCS que la ECP (reducciones del

50,4% frente al 40,9%) y también produjo menos efectos adversos (en el 43,6% frente al 64,6% de los pacientes)(198).

Es importante destacar que los pacientes presentan una duración media de la enfermedad antes de la implantación de los electrodos muy prolongada, de alrededor de 24 años. Además, dado que, para ser candidatos para la implantación de la ECP, deben cumplirse criterios estrictos de gravedad y resistencia (puntuaciones elevadas en la escala Y-BOCS, deterioro grave del funcionamiento de más de 5 años de duración, agotamiento de las opciones terapéuticas...), incluso para los pacientes con TOC de inicio temprano en la infancia o la adolescencia, lleva años cumplir con estos criterios. En consecuencia, los estudios publicados se limitan a pacientes adultos, por lo que se desconoce solos pacientes más jóvenes o con una progresión más corta de la enfermedad podrían ser mejores candidatos para ECP.

En la literatura se ha podido constatar que la mayoría de los efectos adversos de la estimulación cerebral profunda son leves y transitorios, y normalmente pueden resolverse modificando los parámetros de estimulación. A pesar de ello, se describen algunos efectos adversos graves. La hipomanía es la más frecuentemente identificada entre los efectos adversos quirúrgicos psiquiátricos en nuestra revisión, pero aún no está claro si es un predictor de la respuesta de la ECP o una consecuencia inevitable del mecanismo de acción del tratamiento. La comorbilidad más frecuente en los pacientes con TOC tratados con ECP, es el trastorno depresivo. Por ello, se debe prestar especial atención al riesgo autolítico en estos pacientes. La mayoría de los estudios relacionan el riesgo autolítico con la presencia de un trastorno depresivo mayor comórbido o con la ausencia de una respuesta adecuada a la DBS(28,162). La presencia de expectativas de mejora excesivas y poco realistas tras la estimulación también parece aumentar el riesgo de suicidio(160). Por lo tanto, es esencial que los pacientes reciban información clara y realista sobre su respuesta esperada a la DBS y que sean conscientes de que a menudo se necesitan varios meses de tratamiento, o incluso años, y

múltiples ajustes antes de lograr una respuesta adecuada. Se requiere una evaluación continua cuidadosa del riesgo de suicidio, especialmente en presencia de trastorno depresivo mayor comórbido y falta de respuesta.

Eficacia a largo plazo y seguridad

El estudio de nuestra muestra amplía significativamente la limitada información sobre los efectos a largo plazo de la estimulación cerebral profunda en el TOC, comparando por primera vez en la literatura mundial esta opción terapéutica con el mantenimiento del tratamiento habitual en una muestra comparable de pacientes obsesivos severos y refractarios que rechazaron la ECP. Nuestro principal hallazgo ha sido que la ECP es muy eficaz para reducir los síntomas del TOC grave y que los cambios en las puntuaciones de las escalas Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) y Global Assessment of Functioning (GAF) también han indicado mejoras claras en los síntomas depresivos y el funcionamiento global. Los modelos de regresión utilizados para medir los resultados han estimado una efectividad comparativa del 32 % (Y-BOCS), 39 % (HDRS) y 67 % (GAF) sobre los valores medios iniciales en el grupo DBS. Los cambios han sido estadísticamente significativos según los modelos mixtos y también clínicamente significativos dado el gran tamaño del efecto. La magnitud del cambio en el grupo de intervención es lo suficientemente grande como para afirmar que el tratamiento con DBS aportó un beneficio en salud que mejoró la calidad de vida de los pacientes con TOC grave, incluso teniendo en cuenta el riesgo de efectos adversos. Además, los pacientes del grupo de control, que mantuvieron su tratamiento habitual, no mostraron mejoras significativas ni en los síntomas obsesivo-compulsivos o depresivos ni en el funcionamiento global durante los años de seguimiento, a pesar de medicación continua. Estos resultados son consistentes con los datos de la literatura internacional que indican que la calidad de vida de los pacientes con TOC, en términos de limitaciones funcionales y molestias, se correlaciona con la puntuación YBOCS(28,140,199).

Hemos confirmado con el estudio de nuestra muestra que los pacientes presentaban sobre todo mejoría clínica durante el primer año de estimulación. La eficacia de la ECP ya era evidente a los 12 meses de seguimiento, cuando 18 pacientes (72 %) se clasificaron como respondedores. La reducción de los

síntomas se ha mantenido estable en el tiempo, siendo el número final de respondedores 17 (68%). Estos resultados son comparables a los de un estudio a largo plazo realizado por Graat y cols., que encontró que el 74% de los pacientes seguidos durante al menos tres años (media de $6,8 \pm 3$ años) respondieron al tratamiento de la ECP al año y el 62 % eran respondedores al final del seguimiento(28). Cuando hay una falta de respuesta al cabo de 1 año, los médicos se enfrentan a la decisión de retirar el dispositivo de ECP, basándose en un análisis de riesgo-beneficio. Si el paciente no va a mejorar, la eliminación del dispositivo y sus conexiones en el cerebro puede ser la opción seleccionada para prevenir complicaciones. Sin embargo, la retirada de los electrodos también conlleva un riesgo, ya que se ha asociado con una probabilidad significativa de pequeñas hemorragias postoperatorias(200). Aunque la mayor parte de la mejoría en los síntomas del TOC en nuestros pacientes se logró en el primer año de estimulación, algunos pacientes que no respondieron un año después de la cirugía eventualmente respondieron tardíamente. Estos resultados concuerdan con los informados por Luyten y cols., quienes describieron una reducción del 37% en las puntuaciones de Y-BOCS en una fase inicial de encendido/apagado de seis meses, cifra que aumentó al 66% a los cuatro años de seguimiento(132), y con los encontrados con la revisión sistemática(127).

Tras el estudio realizado, dada la gravedad del TOC en la población diana, nuestra recomendación es mantener la estimulación en caso de respuesta parcial durante el primer año y seguir explorando nuevos parámetros de estimulación. Además, algunos de los pacientes que no mostraron mejoría en sus síntomas obsesivos (8/25) mostraron otros beneficios durante el tratamiento, como una reducción de los síntomas depresivos, un mejor funcionamiento y la sensación de estar más acompañados. A pesar del pequeño tamaño de la muestra, estos resultados respaldan el mantenimiento de ECP porque se pueden observar mejoras en varias áreas después de años de estimulación, como lo han demostrado estudios previos(28,201,202).

Factores predictores de respuesta

Los estudios incluidos en la revisión sistemática que llevamos a cabo en paralelo al desarrollo de esta tesis no evidenciaron predictores claros de respuesta a la ECP que facilitaran la selección de pacientes o permitieran mejorar la aplicación del tratamiento. En ese mismo sentido, el análisis en nuestra muestra de factores sociodemográficos y clínicos como posibles predictores de respuesta, arrojó resultados negativos. El pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios publicados obstaculiza la identificación de dichos factores, por lo que sería recomendable agrupar muestras de diferentes estudios para poder lograr suficiente poder estadístico. Además, la heterogeneidad de las dianas terapéuticas para la implantación de electrodos y la ausencia de protocolos estandarizados para la programación de los parámetros de estimulación provocan que la ECP se haya mantenido como una opción terapéutica experimental para el TOC, con pruebas científicas limitadas de su eficacia. Recientemente se han realizado intentos de desarrollar biomarcadores medibles utilizando fMRI, tractografía o electroencefalografía que puedan ayudar a desarrollar un enfoque más personalizado para la ECP y, por lo tanto, identificar con mayor precisión a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento con un elevado coste económico y riesgos significativos.

Previamente, Alonso y cols (2015) habían descrito en un metanálisis sobre el uso a corto plazo de ECP en TOC que una edad más avanzada al inicio del TOC y la presencia de obsesiones y compulsiones sexuales/religiosas se asociaba a una mejor respuesta a la ECP(128). En otro estudio realizado por Graat y cols.(140), se asociaron una edad de inicio más tardía, trastorno de personalidad comórbido y mayor introspección del trastorno con mejor respuesta a la estimulación. A pesar de ello, no hay suficiente evidencia científica para poder establecer guías clínicas claras al respecto. La hipomanía, el efecto adverso psiquiátrico más frecuente, se ha propuesto como posible factor predictor de respuesta, pero aún no está claro si es un predictor como tal de eficacia o una consecuencia inevitable del mecanismo de acción del tratamiento. En un estudio reciente, Barcia y cols.

obtuvieron una alta tasa de respuesta al individualizar el lugar anatómico del mejor contacto del electrodo a través de un índice derivado de la combinación de respuestas de resonancia magnética funcional a la provocación de síntomas específicos para cada paciente y proyecciones prefrontocortico-estriatales definidas por tractografía probabilística(203). Tal y como hemos mencionado previamente, estos resultados sugieren que debemos pasar de la búsqueda clásica de un objetivo único válido para todos los pacientes a un objetivo individualizado basado en manifestaciones clínicas y biomarcadores funcionales y de conectividad cerebral.

El subgrupo de pacientes con formas particularmente graves de TOC que son refractarios a todos los demás tipos de tratamiento y reciben ECP, podría tener características distintas a nivel cerebral que podrían explicar una influencia del sexo en la respuesta a largo plazo a la ECP. En nuestra muestra, los patrones de respuesta a largo plazo difirieron significativamente entre los sexos. En concreto, los hombres mostraron una buena respuesta inicial que se mantuvo e incluso se fortaleció con el tiempo, cumpliendo dos de cada tres pacientes los criterios de respuesta, mientras que las mujeres mostraron una mejoría inicial similar, pero su respuesta disminuyó significativamente con el paso de los años y solo una de cada tres mujeres podrían considerarse respondedoras. Los pocos estudios publicados sobre la respuesta a largo plazo a la estimulación cerebral profunda en el TOC no han analizado las posibles diferencias sexuales(140), y por lo tanto, se necesitan nuevos estudios para confirmar si el sexo podría ser un predictor de la respuesta a la estimulación cerebral profunda a largo plazo, como sugieren nuestros resultados. También es necesario explorar la posible importancia de considerar el sexo al optimizar los parámetros de estimulación, para lograr la mejor respuesta posible a la estimulación cerebral profunda.

Diferencias en la respuesta clínica según el sexo

Nuestro estudio es el primero en la literatura en describir diferencias en la respuesta a la ECP según el sexo. El principal hallazgo es que el sexo parece influir significativamente en la respuesta a largo plazo a la ECP en el TOC refractario grave, ya que encontramos asociación entre una mejor y más sostenida respuesta a la ECP y el sexo masculino, independientemente de otras variables (como la edad de debut del TOC o dimensión principal del síntoma del TOC). Los hombres mostraron una buena respuesta inicial que se mantuvo e incluso se fortaleció con el tiempo, cumpliendo dos de cada tres pacientes los criterios de respuesta, mientras que las mujeres mostraron una mejoría inicial similar, pero su respuesta disminuyó significativamente con el paso de los años y solo una de cada tres mujeres podrían considerarse respondedoras a largo plazo.

Aunque los resultados no son concluyentes, la literatura acerca del uso de ECP en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) sugiere también diferencias en la respuesta a la ECP en función del sexo, que se han atribuido a las diferencias en la estructura, función y conectividad de los ganglios basales entre hombres y mujeres, así como a la posible influencia de las hormonas en el neurodesarrollo y funcionamiento de algunas regiones del cerebro(204,205). De hecho, se han descrito dismorfismos sexuales en regiones del cerebro implicadas en la etiopatogenia del TOC (en el circuito córtico-estriato-tálamo-cortical), que son precisamente las que se modulan con la estimulación cerebral profunda(206,207). Sin embargo, los estudios que analizan las diferencias sexuales de manera específica en la estructura cerebral de pacientes con TOC son muy escasos. En la mayoría de los casos, la influencia del sexo tiende a incluirse como variable de confusión, sin un análisis directo de las diferencias entre hombres y mujeres(207). En un estudio reciente, Ma y cols. describieron diferencias de sexo en la conectividad funcional del cerebro en reposo en pacientes con TOC. En comparación con los hombres, las pacientes con TOC mostraron una mayor amplitud de fluctuaciones de baja frecuencia en la circunvolución parahipocámpica derecha, una parte del sistema límbico relacionada con el

control ejecutivo y la regulación emocional. Las pacientes mujeres con TOC también mostraron una conectividad funcional significativamente disminuida entre la circunvolución parahipocampal derecha y varias regiones del cerebro, incluida la circunvolución central posterior derecha/circunvolución precentral/circunvolución temporal superior/lóbulo baricéntrico y el cuneus anterior izquierdo(208). Puesto que el efecto terapéutico de la ECP se basa en la modulación de la conectividad cerebral, sería de vital importancia comprobar la existencia de diferencias según el sexo antes de la implantación para poder predecir qué pacientes se beneficiarían más de la ECP.

La información acerca de posibles diferencias en la respuesta clínica según el sexo en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con ECP es limitada, pero, se han descrito algunas diferencias, con cierta ambivalencia al respecto (algunos resultados favorables para las mujeres y otros con resultados desfavorables para las mismas). Acolla y cols. observaron una mayor reducción de algunos síntomas (como la bradicinesia) en pacientes masculinos después de un año de estimulación(204). Asimismo, Romito y cols. observaron una peor respuesta inicial de los síntomas motores en pacientes femeninas en el primer año de estimulación, con más acinesia de las extremidades inferiores y peor puntuación de la marcha, aunque las diferencias de sexo se vuelven insignificantes después de cinco años de tratamiento(205). Por otra parte, Dietrich y cols. constataron que las pacientes femeninas con EP tratadas con ECP mejoraron significativamente más que sus homólogos masculinos en los niveles de depresión asociados con la enfermedad, presentaron mayor mejoría en la calidad de vida y lograron reducir significativamente las dosis de levodopa necesarias para controlar la sintomatología motora(209). Por último, Golfré Andreasi y cols. no encontraron diferencias significativas según el sexo en respuesta a la ECP, pero sí observaron que las pacientes femeninas podrían requerir diferentes ajustes en los parámetros de estimulación y modificaciones específicas de los tratamientos comórbidos para lograr resultados tan buenos como los pacientes masculinos(210).

Este último hallazgo parece especialmente importante dado que la limitada experiencia clínica en el uso de ECP en el TOC lleva a utilizar los mismos parámetros de estimulación, al menos inicialmente, para ambos sexos, aunque esta podría no ser la mejor alternativa terapéutica. Además, sería muy interesante explorar si existen diferencias según sexo en los parámetros de estimulación asociados a la respuesta óptima y tenerlo en cuenta en futuros estudios.

En nuestra muestra las mujeres parecen tardar más en recibir la ECP que los hombres, siendo mayores en el momento del implante y con una historia de enfermedad más larga, factor que podría estar potencialmente asociado con una peor respuesta a la ECP. En el caso de la EP, numerosos estudios indican que las mujeres tienden a tener más miedo a los posibles efectos secundarios de un procedimiento neuroquirúrgico invasivo como la ECP y son más propensas a rechazar este tipo de abordaje que los hombres(211). El trabajo futuro debería explorar si este mismo patrón de acceso diferencial a la estimulación cerebral profunda por sexo también ocurre en el caso del TOC y, de ser así, explorar las razones subyacentes.

Los pocos estudios publicados hasta la fecha sobre la respuesta a largo plazo a la estimulación cerebral profunda en el TOC no han analizado las posibles diferencias sexuales(140), y por lo tanto, son imprescindibles nuevos estudios para confirmar si el sexo podría ser un predictor de la respuesta a la estimulación cerebral profunda como sugieren nuestros resultados. También es necesario explorar la posible importancia de considerar el sexo al optimizar los parámetros de estimulación, para lograr la mejor respuesta posible a la estimulación cerebral profunda.

Limitaciones y fortalezas

La principal limitación de los artículos que componen esta tesis es el reducido tamaño de la muestra, que puede haber comprometido nuestra capacidad para establecer predictores de respuesta a la estimulación cerebral profunda. Ésta es una limitación compartida por la mayoría de los artículos publicados sobre ECP en TOC. Por ello resulta fundamental compartir e informar de los resultados obtenidos en los distintos centros donde se lleva a cabo la ECP, para establecer una base de datos internacional que permita mejorar la efectividad de la ECP y optimizar la selección de los pacientes. Por otro lado, los pacientes no fueron aleatorizados, si no que escogieron por distintos motivos aceptar o no ser sometidos a ECP, y el estudio evolutivo no se desarrolló en condiciones de doble ciego, por lo que estas circunstancias podrían haber sesgado parcialmente nuestros hallazgos. Finalmente, habría resultado de gran interés disponer de datos de neuroimagen pre y post-tratamiento, para mejorar nuestra comprensión sobre los cambios cerebrales inducidos por la ECP, que subyacen a la respuesta clínica a la misma.

A pesar de que el tamaño muestral es reducido, es importante destacar que la nuestra es la segunda muestra más amplia en la literatura con datos de evolución a largo plazo tras ECP en TOC. Además, es el primer estudio en comparar un grupo de casos (pacientes con TOC tratados con ECP) con un grupo control (pacientes con TOC con criterios de gravedad y refractariedad para ser tratados con ECP pero que rechazaron el tratamiento). Nuevos estudios deben confirmar nuestros resultados en lo relativo a la efectividad y tolerabilidad de la ECP, así como en la posible influencia del género en la respuesta a la neuromodulación invasiva.

CONCLUSIONES

1. La estimulación cerebral profunda es una opción de tratamiento eficaz y segura para pacientes con TOC refractario y grave, con evidencia de eficacia a corto y largo plazo.
2. Quedan muchas incógnitas, incluidos los objetivos anatómicos óptimos, los criterios para los protocolos de estimulación estandarizados y la identificación de biomarcadores o factores que predigan los resultados y permitan la individualización del tratamiento.
3. Dado que no se han podido encontrar factores predictores de respuesta, la selección de los pacientes aún debe basarse en la gravedad de los síntomas obsesivo-compulsivos, la falta de respuesta al tratamiento convencional, una larga historia de TOC y el deterioro funcional que incapacita en la vida diaria.
4. En nuestra muestra, los varones mostraron una mejor respuesta a largo plazo a la ECP que las mujeres. Futuros estudios deben ayudarnos a confirmar la influencia del género en la respuesta a largo plazo a la ECP, y a entender las bases neurobiológicas que la explican.
5. La mejora tardía en un subconjunto de pacientes de nuestra muestra respalda la importancia de mantener el dispositivo activo más allá del primer año a pesar de la falta de respuesta inicial.
6. Dada la pequeña población a nivel mundial, se deberían realizar estudios multicéntricos para establecer pautas comunes basadas en un protocolo de estimulación compartido, estudiar factores predictivos y definir los mejores sitios diana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. enero de 2010;15(1):53-63.
2. Goodman WK, Grice DE, Lapidus KAB, Coffey BJ. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. septiembre de 2014;37(3):257-67.
3. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub; 2013. 1414 p.
4. Mataix-Cols D, Rosário-Campos M, Leckman J. A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry*. 1 de marzo de 2005;162:228-38.
5. Sandstrom A, Krause S, Ouellet-Courtois C, Kelly-Turner K, Radomsky AS. What's control got to do with it? A systematic review of control beliefs in obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev*. febrero de 2024;107:102372.
6. Veale D, Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ*. 7 de abril de 2014;348:g2183.
7. Belloch A, Del Valle G, Morillo C, Carrió C, Cabedo E. To seek advice or not to seek advice about the problem: the help-seeking dilemma for obsessive-compulsive disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. abril de 2009;44(4):257-64.
8. Goodwin R, Koenen KC, Hellman F, Guardino M, Struening E. Helpseeking and access to mental health treatment for obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. agosto de 2002;106(2):143-9.
9. Mayerovitch JI, du Fort GG, Kakuma R, Bland RC, Newman SC, Pinard G. Treatment seeking for obsessive-compulsive disorder: role of obsessive-compulsive disorder symptoms and comorbid psychiatric diagnoses. *Compr Psychiatry*. 2003;44(2):162-8.
10. Hollander E, Stein DJ, Kwon JH, Rowland C, Wong CM, Broatch J, et al. Psychosocial Function and Economic Costs of Obsessive-Compulsive Disorder. *CNS Spectr*. mayo de 1998;3(S1):48-58.
11. Belloch A, Del Valle G, Morillo C, Carrió C, Cabedo E. To seek advice or not to seek advice about the problem: the help-seeking dilemma for obsessive-compulsive disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. abril de 2009;44(4):257-64.
12. Perris F, Sampogna G, Giallonardo V, Agnese S, Palummo C, Luciano M, et al. Duration of untreated illness predicts 3-year outcome in patients with obsessive-compulsive disorder: A real-world, naturalistic, follow-up study. *Psychiatry Res*. mayo de 2021;299:113872.
13. Brock H, Hany M. Obsessive-Compulsive Disorder. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 27 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553162/>

14. Fenske JN, Petersen K. Obsessive-Compulsive Disorder: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 15 de noviembre de 2015;92(10):896-903.
15. Pampaloni I, Marriott S, Pessina E, Fisher C, Govender A, Mohamed H, et al. The global assessment of OCD. *Compr Psychiatry*. octubre de 2022;118:152342.
16. Micali N, Heyman I, Perez M, Hilton K, Nakatani E, Turner C, et al. Long-term outcomes of obsessive-compulsive disorder: follow-up of 142 children and adolescents. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. agosto de 2010;197(2):128-34.
17. Bowen R, Rahman H, Dong LY, Khalaj S, Baetz M, Peters E, et al. Suicidality in People With Obsessive-Compulsive Symptoms or Personality Traits. *Front Psychiatry*. 2018;9:747.
18. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry*. noviembre de 2006;163(11):1978-85.
19. Torres AR, Shavitt RG, Torresan RC, Ferrão YA, Miguel EC, Fontenelle LF. Clinical features of pure obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. octubre de 2013;54(7):1042-52.
20. Pellegrini L, Maietti E, Rucci P, Casadei G, Maina G, Fineberg NA, et al. Suicide attempts and suicidal ideation in patients with obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 de noviembre de 2020;276:1001-21.
21. Benatti B, Ferrari S, Grancini B, Gironi N, Briguglio M, Marazziti D, et al. Suicidal ideation and suicidal attempts in patients with obsessive-compulsive tic-related disorder vs obsessive-compulsive disorder: results of a multicenter Italian study. *CNS Spectr*. agosto de 2021;26(4):354-61.
22. Benatti B, Dell'Osso B, Shen H, Filippou-Frye M, Varias A, Sanchez C, et al. Prevalence and correlates of current suicide risk in an international sample of OCD adults: A report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) network and Obsessive Compulsive and Related Disorders Network (OCRN) of the European College of Neuropsychopharmacology. *J Psychiatr Res*. agosto de 2021;140:357-63.
23. Agne NA, Tisott CG, Ballester P, Passos IC, Ferrão YA. Predictors of suicide attempt in patients with obsessive-compulsive disorder: an exploratory study with machine learning analysis. *Psychol Med*. marzo de 2022;52(4):715-25.
24. Dell'osso L, Casu G, Carlini M, Conversano C, Gremigni P, Carmassi C. Sexual obsessions and suicidal behaviors in patients with mood disorders, panic disorder and schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*. 30 de octubre de 2012;11(1):27.
25. Alonso P, Segalàs C, Real E, Pertusa A, Labad J, Jiménez-Murcia S, et al. Suicide in patients treated for obsessive-compulsive disorder: a prospective follow-up study. *J Affect Disord*. agosto de 2010;124(3):300-8.

26. Bostwick JM, Pabbati C, Geske JR, McKean AJ. Suicide Attempt as a Risk Factor for Completed Suicide: Even More Lethal Than We Knew. *Am J Psychiatry*. 1 de noviembre de 2016;173(11):1094-100.
27. Masellis M, Rector NA, Richter MA. Quality of life in OCD: differential impact of obsessions, compulsions, and depression comorbidity. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. marzo de 2003;48(2):72-7.
28. Graat I, Mocking R, Figee M, Vulink N, de Koning P, Ooms P, et al. Long-term Outcome of Deep Brain Stimulation of the Ventral Part of the Anterior Limb of the Internal Capsule in a Cohort of 50 Patients With Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*. 28 de agosto de 2020;
29. Pérez-Vigil A, Fernández de la Cruz L, Brander G, Isomura K, Jangmo A, Feldman I, et al. Association of Obsessive-Compulsive Disorder With Objective Indicators of Educational Attainment: A Nationwide Register-Based Sibling Control Study. *JAMA Psychiatry*. 1 de enero de 2018;75(1):47-55.
30. Education at a Glance 2016 - Indicators - OECD [Internet]. [citado 26 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.oecd.org/education/skills-beyond-school/education-at-a-glance-2016-indicators.htm>
31. Pérez-Vigil A, Mittendorfer-Rutz E, Helgesson M, Fernández de la Cruz L, Mataix-Cols D. Labour market marginalisation in obsessive-compulsive disorder: a nationwide register-based sibling control study. *Psychol Med*. abril de 2019;49(6):1015-24.
32. Helgesson M, Tinghög P, Niederkrotenthaler T, Saboonchi F, Mittendorfer-Rutz E. Labour-market marginalisation after mental disorders among young natives and immigrants living in Sweden. *BMC Public Health*. 23 de junio de 2017;17(1):593.
33. Lebowitz ER, Panza KE, Bloch MH. Family accommodation in obsessive-compulsive and anxiety disorders: a five-year update. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(1):45-53.
34. Albert U, Baffa A, Maina G. Family accommodation in adult obsessive-compulsive disorder: clinical perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 20 de septiembre de 2017;10:293-304.
35. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.
36. Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the Neurobiology and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry*. 1 de enero de 2021;178(1):17-29.
37. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. septiembre de 2000;23(3):563-86.
38. Brem S, Grünblatt E, Drechsler R, Riederer P, Walitza S. The neurobiological link between OCD and ADHD. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2014;6(3):175-202.

39. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 3 de abril de 2019;102(1):75-90.
40. Gupta R, Mehan S, Chhabra S, Giri A, Sherawat K. Role of Sonic Hedgehog Signaling Activation in the Prevention of Neurological Abnormalities Associated with Obsessive-Compulsive Disorder. *Neurotox Res*. 22 de octubre de 2022;
41. Maraone A, Tarsitani L, Pinucci I, Pasquini M. Antiglutamatergic agents for obsessive-compulsive disorder: Where are we now and what are possible future prospects? *World J Psychiatry*. 19 de septiembre de 2021;11(9):568-80.
42. van den Heuvel OA, van Wingen G, Soriano-Mas C, Alonso P, Chamberlain SR, Nakamae T, et al. Brain circuitry of compulsivity. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. mayo de 2016;26(5):810-27.
43. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. julio de 2004;61(7):720-30.
44. van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HBM, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain J Neurol*. abril de 2009;132(Pt 4):853-68.
45. Radua J, van den Heuvel OA, Surguladze S, Mataix-Cols D. Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*. julio de 2010;67(7):701-11.
46. de Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchón JM, et al. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. marzo de 2014;171(3):340-9.
47. Fouche JP, du Plessis S, Hattingh C, Roos A, Lochner C, Soriano-Mas C, et al. Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. enero de 2017;210(1):67-74.
48. Subirà M, Cano M, de Wit SJ, Alonso P, Cardoner N, Hoexter MQ, et al. Structural covariance of neostriatal and limbic regions in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN*. marzo de 2016;41(2):115-23.
49. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Del Casale A. Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Systematic Review. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2019;17(8):787-807.
50. Thompson PM, Andreassen OA, Arias-Vasquez A, Bearden CE, Boedhoe PS, Brouwer RM, et al. ENIGMA and the individual: Predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. *NeuroImage*. 15 de enero de 2017;145(Pt B):389-408.

51. Boedhoe PSW, Schmaal L, Abe Y, Ameis SH, Arnold PD, Batistuzzo MC, et al. Distinct Subcortical Volume Alterations in Pediatric and Adult OCD: A Worldwide Meta- and Mega-Analysis. *Am J Psychiatry*. 1 de enero de 2017;174(1):60-9.
52. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, Jiang Y, Chang A, Jones-Hagata LB, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*. abril de 2015;72(4):305-15.
53. Boedhoe PSW, Schmaal L, Abe Y, Alonso P, Ameis SH, Anticevic A, et al. Cortical Abnormalities Associated With Pediatric and Adult Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group. *Am J Psychiatry*. 1 de mayo de 2018;175(5):453-62.
54. Alemany-Navarro M, Cruz R, Real E, Segalàs C, Bertolín S, Baenas I, et al. Exploring genetic variants in obsessive compulsive disorder severity: A GWAS approach. *J Affect Disord*. 15 de abril de 2020;267:23-32.
55. Grabe HJ, Ruhrmann S, Ettelt S, Buhtz F, Hochrein A, Schulze-Rauschenbach S, et al. Familiality of obsessive-compulsive disorder in nonclinical and clinical subjects. *Am J Psychiatry*. noviembre de 2006;163(11):1986-92.
56. Zai G, Barta C, Cath D, Eapen V, Geller D, Grünblatt E. New insights and perspectives on the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet*. octubre de 2019;29(5):142-51.
57. Fineberg N, Robbins T. *The Neurobiology and Treatment of OCD: Accelerating Progress*. 2021.
58. Hasler G, Kazuba D, Murphy DL. Factor analysis of obsessive-compulsive disorder YBOCS-SC symptoms and association with 5-HTTLPR SERT polymorphism. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 5 de junio de 2006;141B(4):403-8.
59. Huang X, Liu J, Cong J, Zhang X. Association Between the SLC1A1 Glutamate Transporter Gene and Obsessive-Compulsive Disorder in the Chinese Han Population. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 5 de febrero de 2021;17:347-54.
60. Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence Variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene Are Strongly Associated with Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Hum Genet*. agosto de 2003;73(2):370-6.
61. Alonso P, Gratacòs M, Menchón JM, Saiz-Ruiz J, Segalàs C, Baca-García E, et al. Extensive genotyping of the BDNF and NTRK2 genes define protective haplotypes against obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 15 de marzo de 2008;63(6):619-28.
62. Real E, Gratacòs M, Soria V, Escaramís G, Alonso P, Segalàs C, et al. A brain-derived neurotrophic factor haplotype is associated with therapeutic response in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1 de octubre de 2009;66(7):674-80.

63. Kumar P, Rai V. Catechol-O-methyltransferase gene Val158Met polymorphism and obsessive compulsive disorder susceptibility: a meta-analysis. *Metab Brain Dis.* 1 de febrero de 2020;35(2):241-51.
64. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J.* octubre de 2017;50(4):1700391.
65. Viswanath B, Narayanaswamy JC, Cherian AV, Reddy YCJ, Math SB. Is familial obsessive-compulsive disorder different from sporadic obsessive-compulsive disorder? A comparison of clinical characteristics, comorbidity and treatment response. *Psychopathology.* 2011;44(2):83-9.
66. Leckman JF, Denys D, Simpson HB, Mataix-Cols D, Hollander E, Saxena S, et al. Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depress Anxiety.* junio de 2010;27(6):507-27.
67. do Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, et al. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 5 de julio de 2005;136B(1):92-7.
68. Zai G, Brandl EJ, Müller DJ, Richter MA, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antidepressant treatment in obsessive-compulsive disorder: an update and implications for clinicians. *Pharmacogenomics.* junio de 2014;15(8):1147-57.
69. Real E, Gratacòs M, Labad J, Alonso P, Escaramís G, Segalàs C, et al. Interaction of SLC1A1 gene variants and life stress on pharmacological resistance in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* octubre de 2013;13(5):470-5.
70. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med.* 8 de julio de 2010;363(2):166-76.
71. Martínez-Gil N, Patiño-Salazar JD, Rabionet R, Grinberg D, Balcells S, Martínez-Gil N, et al. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) versus validación funcional: reto de la era post-GWAS. *Rev Osteoporos Metab Miner.* marzo de 2023;15(1):29-39.
72. International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OC GAS). Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Mol Psychiatry.* mayo de 2018;23(5):1181-8.
73. Stewart SE, Yu D, Scharf JM, Neale BM, Fagerness JA, Mathews CA, et al. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* julio de 2013;18(7):788-98.
74. Mattheisen M, Samuels JF, Wang Y, Greenberg BD, Fyer AJ, McCracken JT, et al. Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: results from the OC GAS. *Mol Psychiatry.* marzo de 2015;20(3):337-44.

75. Strom NI, Halvorsen MW, Tian C, Rück C, Kvale G, Hansen B, et al. Genome-wide association study identifies new loci associated with OCD. medRxiv. 8 de marzo de 2024;2024.03.06.24303776.
76. Alemany-Navarro M, Costas J, Real E, Segalàs C, Bertolín S, Domènech L, et al. Do polygenic risk and stressful life events predict pharmacological treatment response in obsessive compulsive disorder? A gene-environment interaction approach. Transl Psychiatry. 4 de febrero de 2019;9(1):70.
77. Lennertz L, Wagner M, Grabe HJ, Franke PE, Guttenthaler V, Rampacher F, et al. 5-HT3 receptor influences the washing phenotype and visual organization in obsessive-compulsive disorder supporting 5-HT3 receptor antagonists as novel treatment option. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. enero de 2014;24(1):86-94.
78. Taj M J RJ, Ganesh S, Shukla T, Deolankar S, Nadella RK, Sen S, et al. BDNF gene and obsessive compulsive disorder risk, symptom dimensions and treatment response. Asian J Psychiatry. diciembre de 2018;38:65-9.
79. Alemany-Navarro M, Cruz R, Real E, Segalàs C, Bertolín S, Rabionet R, et al. Looking into the genetic bases of OCD dimensions: a pilot genome-wide association study. Transl Psychiatry. 18 de mayo de 2020;10(1):151.
80. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry. octubre de 1994;55 Suppl:5-10; discussion 11-14.
81. Rincón Salazar DA, Salazar Salazar LF. Trastorno obsesivo-compulsivo y psicosis: ¿un trastorno esquizo-obsesivo? Rev Colomb Psiquiatr. diciembre de 2006;35(4):590-9.
82. Kayahan B, Ozturk O, Veznedaroglu B, Eraslan D. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: prevalence and clinical correlates. Psychiatry Clin Neurosci. junio de 2005;59(3):291-5.
83. Sa AR, Hounie AG, Sampaio AS, Arrais J, Miguel EC, Elkis H. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. Compr Psychiatry. 2009;50(5):437-42.
84. Nechmad A, Ratzoni G, Poyurovsky M, Meged S, Avidan G, Fuchs C, et al. Obsessive-compulsive disorder in adolescent schizophrenia patients. Am J Psychiatry. mayo de 2003;160(5):1002-4.
85. Paula-Pérez I. Diagnóstico diferencial entre el trastorno obsesivo compulsivo y los patrones de comportamiento, actividades e intereses restringidos y repetitivos en los trastornos del espectro autista. Rev Psiquiatr Salud Ment. 1 de octubre de 2013;6(4):178-86.
86. Ardizzone I, Soletti L, Panunzi S, Carratelli TI. [Autistic dimension in obsessive-compulsive disorder in adolescence]. Riv Psichiatr. 2010;45(2):94-101.

87. Pittenger C. Pharmacotherapeutic Strategies and New Targets in OCD. En: Fineberg NA, Robbins TW, editores. *The Neurobiology and Treatment of OCD: Accelerating Progress* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [citado 13 de diciembre de 2022]. p. 331-84. (Current Topics in Behavioral Neurosciences). Disponible en: https://doi.org/10.1007/7854_2020_204
88. Lochmann D, Richardson T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:135-44.
89. Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, Bryden P, Fineberg NA, Salkovskis P, et al. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. agosto de 2016;3(8):730-9.
90. Janardhan Reddy YC, Sundar AS, Narayanaswamy JC, Math SB. Clinical practice guidelines for Obsessive-Compulsive Disorder. *Indian J Psychiatry*. enero de 2017;59(Suppl 1):S74-90.
91. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol Addition in Fluvoxamine-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Double-blind, Placebo-Controlled Study in Patients With and Without Tics. *Arch Gen Psychiatry*. 1 de abril de 1994;51(4):302-8.
92. Xia J, Du Y, Han J, Liu G, Wang X. D-cycloserine augmentation in behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:2101-17.
93. McGuire JF, Orr SP, Essoe JKY, McCracken JT, Storch EA, Piacentini J. Extinction learning in childhood anxiety disorders, obsessive compulsive disorder and post-traumatic stress disorder: implications for treatment. *Expert Rev Neurother*. octubre de 2016;16(10):1155-74.
94. Tolin DF, Worhunsky P, Maltby N. Sympathetic magic in contamination-related OCD. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. junio de 2004;35(2):193-205.
95. Myers KM, Davis M. Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry*. febrero de 2007;12(2):120-50.
96. FEAR CONDITIONING AND EXTINCTION IN YOUTH WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER - PubMed [Internet]. [citado 22 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26799264/>
97. Milad MR, Furtak SC, Greenberg JL, Keshaviah A, Im JJ, Falkenstein MJ, et al. Deficits in conditioned fear extinction in obsessive-compulsive disorder and neurobiological changes in the fear circuit. *JAMA Psychiatry*. junio de 2013;70(6):608-18; quiz 554.
98. Fyer AJ, Schneier FR, Simpson HB, Choo TH, Tacopina S, Kimeldorf MB, et al. Heterogeneity in Fear Processing across and within Anxiety, Eating, and Compulsive Disorders. *J Affect Disord*. 1 de octubre de 2020;275:329-38.

99. Öst LG, Havnen A, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993-2014. *Clin Psychol Rev.* agosto de 2015;40:156-69.
100. McKay D, Sookman D, Neziroglu F, Wilhelm S, Stein DJ, Kyrios M, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 28 de febrero de 2015;225(3):236-46.
101. Huppert JD, Franklin ME. Cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: an update. *Curr Psychiatry Rep.* agosto de 2005;7(4):268-73.
102. Meyer V. Modification of expectations in cases with obsessional rituals. *Behav Res Ther.* noviembre de 1966;4(4):273-80.
103. Cognitive assessment of obsessive-compulsive disorder. Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. *Behav Res Ther.* julio de 1997;35(7):667-81.
104. Hezel DM, Simpson HB. Exposure and response prevention for obsessive-compulsive disorder: A review and new directions. *Indian J Psychiatry.* enero de 2019;61(Suppl 1):S85-92.
105. Foa EB, McLean CP. The Efficacy of Exposure Therapy for Anxiety-Related Disorders and Its Underlying Mechanisms: The Case of OCD and PTSD. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016;12:1-28.
106. Abramowitz JS. The psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* junio de 2006;51(7):407-16.
107. Craske MG, Kircanski K, Zelikowsky M, Mystkowski J, Chowdhury N, Baker A. Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behav Res Ther.* enero de 2008;46(1):5-27.
108. Craske MG, Treanor M, Conway C, Zbozinek T, Vervliet B. Maximizing Exposure Therapy: An Inhibitory Learning Approach. *Behav Res Ther.* julio de 2014;58:10-23.
109. Rachman S. A cognitive theory of obsessions. *Behav Res Ther.* septiembre de 1997;35(9):793-802.
110. Salkovskis PM. Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis. *Behav Res Ther.* 1985;23(5):571-83.
111. Wheaton MG, Galfalvy H, Steinman SA, Wall MM, Foa EB, Simpson HB. Patient adherence and treatment outcome with exposure and response prevention for OCD: Which components of adherence matter and who becomes well? *Behav Res Ther.* octubre de 2016;85:6-12.
112. Montero Fernández C, Fernández Martín LC, Pol Rodríguez J. Terapia cognitivo-conductual con componentes de aceptación y compromiso en un caso de trastorno obsesivo-compulsivo. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría.* marzo de 2013;33(117):123-34.

113. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry*. mayo de 2006;11(5):495-504.
114. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol*. junio de 2002;5(2):181-91.
115. Romanelli RJ, Wu FM, Gamba R, Mojtabai R, Segal JB. Behavioral Therapy and Serotonin Reuptake Inhibitor Pharmacotherapy in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Randomized Controlled Trials. *Depress Anxiety*. 2014;31(8):641-52.
116. Rasmussen SA, Goodman WK. The prefrontal cortex and neurosurgical treatment for intractable OCD. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. enero de 2022;47(1):349-60.
117. Mancebo MC, Eisen JL, Sibrava NJ, Dyck IR, Rasmussen SA. Patient Utilization of Cognitive-Behavioral Therapy for OCD. *Behav Ther*. 1 de septiembre de 2011;42(3):399-412.
118. Shetti CN, Reddy YCJ, Kandavel T, Kashyap K, Singiseti S, Hiremath AS, et al. Clinical predictors of drug nonresponse in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. diciembre de 2005;66(12):1517-23.
119. Pinckard-Dover H, Ward H, Foote KD. The Decline of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder Following FDA Humanitarian Device Exemption Approval. *Front Surg*. 2021;8:642503.
120. Kahn L, Sutton B, Winston HR, Abosch A, Thompson JA, Davis RA. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Real World Experience Post-FDA-Humanitarian Use Device Approval. *Front Psychiatry*. 2021;12:568932.
121. Macy AS, Theo JN, Kaufmann SCV, Ghazzaoui RB, Pawlowski PA, Fakhry HI, et al. Quality of life in obsessive compulsive disorder. *CNS Spectr*. febrero de 2013;18(1):21-33.
122. Miguel EC, Lopes AC, McLaughlin NCR, Norén G, Gentil AF, Hamani C, et al. Evolution of gamma knife capsulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. febrero de 2019;24(2):218-40.
123. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriëls L, Galert T, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. septiembre de 2014;85(9):1003-8.
124. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet Lond Engl*. 30 de octubre de 1999;354(9189):1526.
125. Health C for D and R. FDA. FDA; 2022 [citado 22 de diciembre de 2022]. Humanitarian Device Exemption. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical->

devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/humanitarian-device-exemption

126. Denys D, Graat I, Mocking R, de Koning P, Vulink N, Figee M, et al. Efficacy of Deep Brain Stimulation of the Ventral Anterior Limb of the Internal Capsule for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Clinical Cohort of 70 Patients. *Am J Psychiatry*. 1 de marzo de 2020;177(3):265-71.
127. Mar-Barrutia L, Real E, Segalás C, Bertolín S, Menchón JM, Alonso P. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review of worldwide experience after 20 years. *World J Psychiatry*. 19 de septiembre de 2021;11(9):659-80.
128. Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PloS One*. 2015;10(7):e0133591.
129. Martinho FP, Duarte GS, Couto FS do. Efficacy, Effect on Mood Symptoms, and Safety of Deep Brain Stimulation in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 26 de mayo de 2020;81(3).
130. Kisely S, Hall K, Siskind D, Frater J, Olson S, Crompton D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. diciembre de 2014;44(16):3533-42.
131. De Vloo P, Raymaekers S, van Kuyck K, Luyten L, Gabriëls L, Nuttin B. Rechargeable Stimulators in Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Interventional Cohort Study. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc*. febrero de 2018;21(2):203-10.
132. Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriëls L, Nuttin B. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. septiembre de 2016;21(9):1272-80.
133. Holland MT, Trapp NT, McCormick LM, Jareczek FJ, Zanaty M, Close LN, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Long Term Naturalistic Follow Up Study in a Single Institution. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado 27 de diciembre de 2020];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00055/full>
134. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry*. 15 de marzo de 2010;67(6):535-42.
135. Greenberg BD, Gabriëls LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. enero de 2010;15(1):64-79.

136. Malone DA. Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleve Clin J Med.* julio de 2010;77 Suppl 3:S77-80.
137. Denys D, Mantione M, Figee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* octubre de 2010;67(10):1061-8.
138. Cruz S, Gutiérrez-Rojas L, González-Domenech P, Díaz-Atienza F, Martínez-Ortega JM, Jiménez-Fernández S. Deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder: Results from meta-analysis. *Psychiatry Res.* noviembre de 2022;317:114869.
139. Wu H, Hariz M, Visser-Vandewalle V, Zrinzo L, Coenen VA, Sheth SA, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): emerging or established therapy? *Mol Psychiatry.* enero de 2021;26(1):60-5.
140. Graat I, Mocking RJT, de Koning P, Vulink N, Figee M, van den Munckhof P, et al. Predicting Response to vALIC Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2 de noviembre de 2021;82(6):20m13754.
141. Zarzycki MZ, Domitrz I. Stimulation-induced side effects after deep brain stimulation - a systematic review. *Acta Neuropsychiatr.* abril de 2020;32(2):57-64.
142. Vitek JL. Deep brain stimulation: how does it work? *Cleve Clin J Med.* marzo de 2008;75 Suppl 2:S59-65.
143. Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* enero de 2010;35(1):317-36.
144. Li N, Baldermann JC, Kibleur A, Treu S, Akram H, Elias GJB, et al. A unified connectomic target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Nat Commun.* 3 de julio de 2020;11(1):3364.
145. Bijanki KR, Pathak YJ, Najera RA, Storch EA, Goodman WK, Simpson HB, et al. Defining functional brain networks underlying obsessive-compulsive disorder (OCD) using treatment-induced neuroimaging changes: a systematic review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* julio de 2021;92(7):776-86.
146. Brocker DT, Grill WM. Principles of electrical stimulation of neural tissue. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:3-18.
147. McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol.* abril de 2004;91(4):1457-69.
148. van Westen M, Rietveld E, Bergfeld IO, de Koning P, Vullink N, Ooms P, et al. Optimizing Deep Brain Stimulation Parameters in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* febrero de 2021;24(2):307-15.

149. Figee M, Luigjes J, Smolders R, Valencia-Alfonso CE, van Wingen G, de Kwaasteniet B, et al. Deep brain stimulation restores frontostriatal network activity in obsessive-compulsive disorder. *Nat Neurosci.* abril de 2013;16(4):386-7.
150. Smolders R, Mazaheri A, van Wingen G, Figee M, de Koning PP, Denys D. Deep brain stimulation targeted at the nucleus accumbens decreases the potential for pathologic network communication. *Biol Psychiatry.* 15 de noviembre de 2013;74(10):e27-28.
151. Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezai A, Friehs G, Fischman AJ, et al. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg.* abril de 2006;104(4):558-65.
152. Le Jeune F, Vérin M, N'Diaye K, Drapier D, Leray E, Du Montcel ST, et al. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 1 de diciembre de 2010;68(11):1016-22.
153. Ahmari SE, Dougherty DD. DISSECTING OCD CIRCUITS: FROM ANIMAL MODELS TO TARGETED TREATMENTS. *Depress Anxiety.* agosto de 2015;32(8):550-62.
154. Nuttin BJ, Gabriëls LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andréewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery.* junio de 2003;52(6):1263-72; discussion 1272-1274.
155. Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg.* mayo de 2003;98(5):1104-8.
156. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1 de marzo de 2005;57(5):510-6.
157. Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet Lond Engl.* 26 de octubre de 2002;360(9342):1302-4.
158. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* 13 de noviembre de 2008;359(20):2121-34.
159. Aronson JP, Katnani HA, Eskandar EN. Neuromodulation for obsessive-compulsive disorder. *Neurosurg Clin N Am.* enero de 2014;25(1):85-101.
160. Menchón JM, Real E, Alonso P, Aparicio MA, Segalas C, Plans G, et al. A prospective international multi-center study on safety and efficacy of deep brain stimulation for resistant obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 29 de octubre de 2019;

161. Huys D, Kohl S, Baldermann JC, Timmermann L, Sturm V, Visser-Vandewalle V, et al. Open-label trial of anterior limb of internal capsule-nucleus accumbens deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: insights gained. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. julio de 2019;90(7):805-12.
162. Chabardes S, Krack P, Piallat B, Bougerol T, Seigneuret E, Yelnik J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorders: long-term follow-up of an open, prospective, observational cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. diciembre de 2020;91(12):1349-56.
163. Mallet L, Du Montcel ST, Clair AH, Arbus C, Bardinet E, Baup N, et al. Long-term effects of subthalamic stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Follow-up of a randomized controlled trial. *Brain Stimulat*. agosto de 2019;12(4):1080-2.
164. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. junio de 2004;61(6):564-76.
165. Gadot R, Li N, Shofty B, Avendano-Ortega M, McKay S, Bijanki KR, et al. Tractography-Based Modeling Explains Treatment Outcomes in Patients Undergoing Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry [Internet]*. 31 de enero de 2023 [citado 27 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322323000458>
166. Basich-Pease G, Slepneva N, Frank AC, Norbu T, Morrison MA, Sugrue LP, et al. Tractography-based DBS lead repositioning improves outcome in refractory OCD and depression. *Front Hum Neurosci*. 2023;17:1339340.
167. Ottosson JO. Use and misuse of electroconvulsive treatment. *Biol Psychiatry*. septiembre de 1985;20(9):933-46.
168. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB, American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. julio de 2007;164(7 Suppl):5-53.
169. Lovell K, Bee P. Implementing the NICE OCD/BDD guidelines. *Psychol Psychother*. diciembre de 2008;81(Pt 4):365-76.
170. Khanna S, Gangadhar BN, Sinha V, Rajendra PN, Channabasavanna SM. Electroconvulsive Therapy in Obsessive-Compulsive Disorder. *Convuls Ther*. 1988;4(4):314-20.
171. Raveendranathan D, Srinivasaraju R, Ratheesh A, Math SB, Reddy YCJ. Treatment-refractory OCD responding to maintenance electroconvulsive therapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(2):E16-17.
172. Makhinson M, Furst BA, Shuff MK, Kwon GE. Successful treatment of co-occurring catatonia and obsessive-compulsive disorder with concurrent electroconvulsive therapy and benzodiazepine administration. *J ECT*. septiembre de 2012;28(3):e35-36.

173. D'Urso G, Mantovani A, Barbarulo AM, Labruna L, Muscettola G. Brain-behavior relationship in a case of successful ECT for drug refractory catatonic OCD. *J ECT*. septiembre de 2012;28(3):190-3.
174. Hanisch F, Friedemann J, Piro J, Gutmann P. Maintenance electroconvulsive therapy for comorbid pharmacotherapy-refractory obsessive-compulsive and schizoaffective disorder. *Eur J Med Res*. 12 de agosto de 2009;14(8):367-8.
175. Loi S, Bonwick R. Electroconvulsive therapy for treatment of late-onset obsessive compulsive disorder. *Int Psychogeriatr*. agosto de 2010;22(5):830-1.
176. Strassnig M, Hugo R, Müller N. Electroconvulsive Therapy in a Patient with Tourette's Syndrome and Co-morbid Obsessive Compulsive Disorder. *World J Biol Psychiatry*. 1 de enero de 2004;5(3):164-6.
177. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. febrero de 2020;131(2):474-528.
178. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. julio de 2001;158(7):1143-5.
179. Naro A, Billeri L, Cannavò A, De Luca R, Portaro S, Bramanti P, et al. Theta burst stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder: a pilot study. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. diciembre de 2019;126(12):1667-77.
180. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. marzo de 2010;13(2):217-27.
181. Zhang K, Fan X, Yuan J, Yin J, Su H, Hashimoto K, et al. Impact of serotonin transporter gene on rTMS augmentation of SSRIs for obsessive compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1771-9.
182. Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(5):226-30.
183. Nauczyciel C, Le Jeune F, Naudet F, Douabin S, Esquevin A, Vérin M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. *Transl Psychiatry*. 9 de septiembre de 2014;4(9):e436.
184. Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygael N, Zohar J, Dar R, Zangen A. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain Stimulat*. 2018;11(1):158-65.

185. Perera MPN, Mallawaarachchi S, Miljevic A, Bailey NW, Herring SE, Fitzgerald PB. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-analysis of Randomized, Sham-Controlled Trials. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. octubre de 2021;6(10):947-60.
186. Rehn S, Eslick GD, Brakoulias V. A Meta-Analysis of the Effectiveness of Different Cortical Targets Used in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Psychiatr Q*. septiembre de 2018;89(3):645-65.
187. Liang K, Li H, Bu X, Li X, Cao L, Liu J, et al. Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 28 de mayo de 2021;11(1):1-10.
188. Kammen A, Cavaleri J, Lam J, Frank AC, Mason X, Choi W, et al. Neuromodulation of OCD: A review of invasive and non-invasive methods. *Front Neurol*. 2022;13:909264.
189. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 15 de septiembre de 2000;527 Pt 3(Pt 3):633-9.
190. Alizadehgoradel J, Molaei B, Barzegar Jalali K, Pouresmali A, Sharifi K, Hallajian AH, et al. Targeting the prefrontal-supplementary motor network in obsessive-compulsive disorder with intensified electrical stimulation in two dosages: a randomized, controlled trial. *Transl Psychiatry*. 5 de febrero de 2024;14(1):78.
191. Acevedo N, Bosanac P, Pikoos T, Rossell S, Castle D. Therapeutic Neurostimulation in Obsessive-Compulsive and Related Disorders: A Systematic Review. *Brain Sci*. 19 de julio de 2021;11(7):948.
192. Silva R de MF da, Brunoni AR, Goerigk S, Batistuzzo MC, Costa DL da C, Diniz JB, et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation as an add-on treatment for obsessive-compulsive disorder: a randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. abril de 2021;46(5):1028-34.
193. Gowda SM, Narayanaswamy JC, Hazari N, Bose A, Chhabra H, Balachander S, et al. Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: A randomized, double blinded, sham controlled trial. *Brain Stimulat*. 2019;12(4):922-9.
194. D'Urso G, Brunoni AR, Mazzaferro MP, Anastasia A, de Bartolomeis A, Mantovani A. Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: A randomized, controlled, partial crossover trial. *Depress Anxiety*. diciembre de 2016;33(12):1132-40.
195. Todder D, Gershi A, Perry Z, Kaplan Z, Levine J, Avirame K. Immediate Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Obsession-Induced Anxiety in

- Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Pilot Study. *J ECT*. diciembre de 2018;34(4):e51-7.
196. Bation R, Mondino M, Le Camus F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in patients with obsessive compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. octubre de 2019;62:38-44.
 197. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg*. febrero de 2010;112(2):137-43.
 198. Kumar KK, Appelboom G, Lamsam L, Caplan AL, Williams NR, Bhati MT, et al. Comparative effectiveness of neuroablation and deep brain stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analytic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. abril de 2019;90(4):469-73.
 199. Kuckertz JM, Rhee DW, Schreck M, Van Kirk N, Dattolico D, Falkenstein MJ. Reevaluating the psychometric properties of symptom measures within longitudinal contexts: The Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale and Dimensional Obsessive–Compulsive Scale. *Psychol Assess*. 2021;33:756-65.
 200. Liu JKC, Soliman H, Machado A, Deogaonkar M, Rezai AR. Intracranial hemorrhage after removal of deep brain stimulation electrodes: Clinical article. *J Neurosurg*. 1 de marzo de 2012;116(3):525-8.
 201. Raymaekers S, Vansteelandt K, Luyten L, Bervoets C, Demyttenaere K, Gabriëls L, et al. Long-term electrical stimulation of bed nucleus of stria terminalis for obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. junio de 2017;22(6):931-4.
 202. Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, Gabriëls L, Nuttin B. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. septiembre de 2016;21(9):1272-80.
 203. Barcia JA, AVECILLAS-CHASÍN JM, Nombela C, Arza R, García-Albea J, Pineda-Pardo JA, et al. Personalized striatal targets for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimulat*. junio de 2019;12(3):724-34.
 204. E A, E C, F C, F T, S MS, S M, et al. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc [Internet]*. 15 de junio de 2007 [citado 21 de noviembre de 2023];22(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17469208/>
 205. Romito L, Contarino MF, Albanese A. Transient gender-related effects in Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation. *J Neurol*. 1 de noviembre de 2009;257:603-8.
 206. Lenroot RK, Giedd JN. Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn*. 1 de febrero de 2010;72(1):46-55.
 207. Kong XZ, Boedhoe PSW, Abe Y, Alonso P, Ameis SH, Arnold PD, et al. Mapping Cortical and Subcortical Asymmetry in Obsessive-Compulsive Disorder:

- Findings From the ENIGMA Consortium. *Biol Psychiatry*. 15 de junio de 2020;87(12):1022-34.
208. Ma Y, Zhao Q, Xu T, Wang P, Gu Q, Wang Z. Resting state functional brain imaging in obsessive-compulsive disorder across genders. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. marzo de 2022;23(3):191-200.
209. Dietrich AD, Koeppen JA, Buhmann C, Pötter-Nerger M, Pinnschmidt HO, Oehlwein C, et al. Sex Disparities in the Self-Evaluation of Subthalamic Deep Brain Stimulation Effects on Mood and Personality in Parkinson's Disease Patients. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [citado 21 de noviembre de 2023];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00776>
210. Golfrè Andreasi N, Romito LM, Telese R, Cilia R, Elia AE, Novelli A, et al. Short- and long-term motor outcome of STN-DBS in Parkinson's Disease: focus on sex differences. *Neurol Sci*. 1 de marzo de 2022;43(3):1769-81.
211. Jost ST, Strobel L, Rizos A, Loehrer PA, Ashkan K, Evans J, et al. Gender gap in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Npj Park Dis*. 20 de abril de 2022;8(1):1-10.

