

TRATAMIENTO Psicofarmacológico de la PERSONA con TOC

DR. JOSÉ ANTONIO LOZANO
MÉDICO PSICOFARMACÓLOGO

OBSESSIVE
COMPULSIVE
DiSORDER



Introducción

- 1. Porque me dedico al TOC**
- 2. Tamaño del problema.**
- 3. Como se desarrolla en cerebro**
- 4. Como evoluciona el TOC.**
- 5. Comorbilidad.**



¿POR QUÉ TE DEDICAS AL TOC?

- **Hace más de 30 años al tratar pacientes** había un grupo de pacientes que no mejoraban o lo hacían parcialmente.
- **En común** las ideas obsesivas y las rumiaciones.
- **Inicio el tratamiento con Anafranil.**
 - Pero muchos EA a las dosis en que lograba mejoría.
 - Riesgo en ciertos pacientes.
- **Posteriormente el uso de los ISRS**, por la tolerancia de sus EA a largo plazo



¿Cuántas personas están afectadas?

- **En este momento lo sufren el 1%** de la población mundial.
 - **80** millones de personas.
 - 0,5 millón en España.
 - 20.000 en Sevilla.

- **Lo han padecido en algún momento** de su vida del 2-3%
 - **160-240** millones de personas.
 - 1-1,5 millones en España
 - 40-60.000 en Sevilla

Casale Antonio et al. Psychopharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). Current Neuropharmacol. 2019;17(8):710-736.

Causas del TOC

Genética

Tasa de TOC en familiares de primer grado es el doble.
Y 10 veces más si el afectado es un varón < 10 años



La vulnerabilidad genética a los factores estresantes ambientales

Maltrato físico/psíquico o sexual
Infecciones y Síndrome autoinmune postinfección



Esto, a su vez, da lugar a cambios en los NT, circuitos y la función cerebral.¹

Como se desarrolla en el cerebro

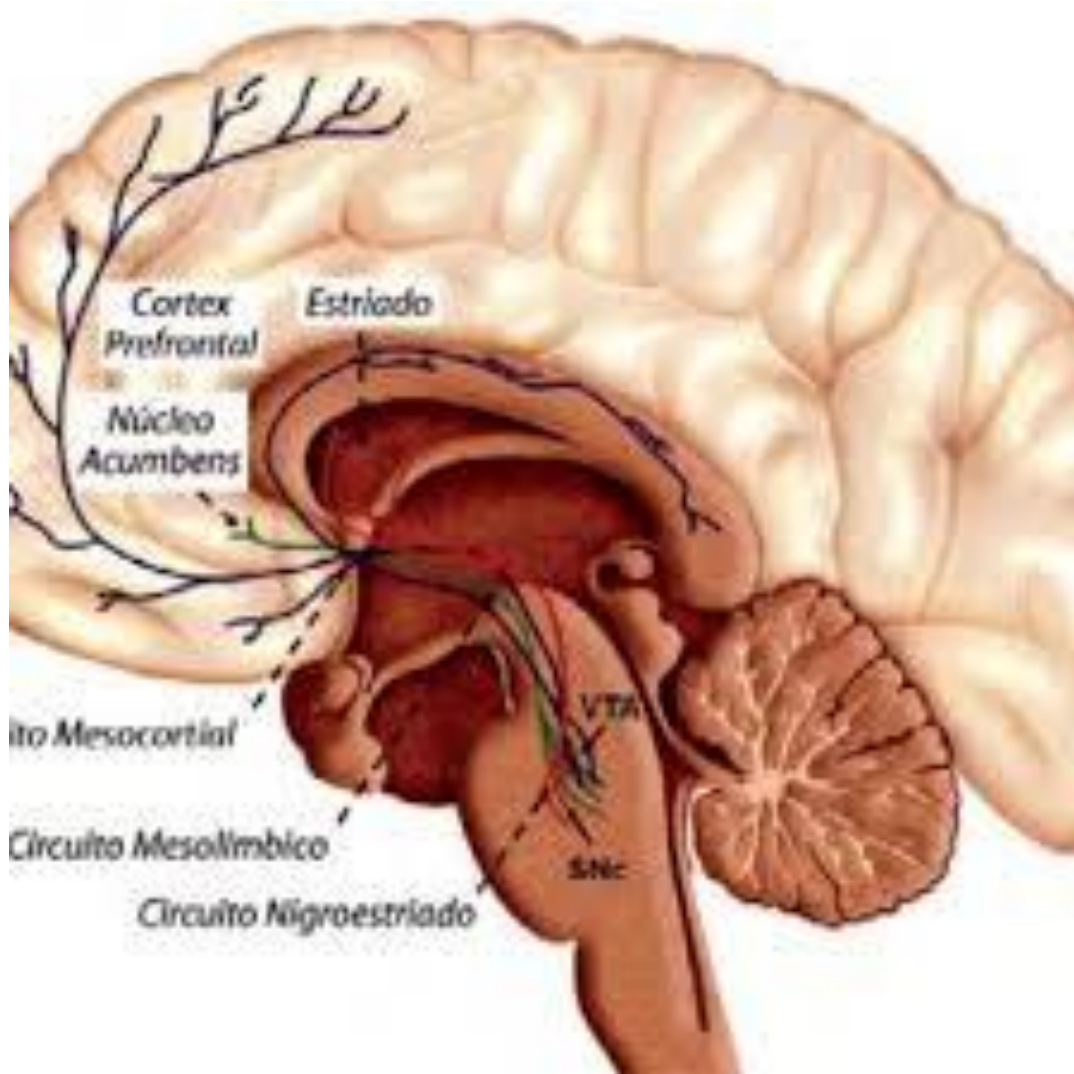
- o **Disfunción en varios NT**

- o Serotonina
- o Dopamina
- o Glutamato

- o **Disfunción en los circuitos**

cortico-estriado-tálamo-cortical (CSTC)¹

1. Goodman (2021)



Evolución del TOC

Edad de inicio bimodal¹

- Primer pico de los 7-12 años. El 25% de los varones antes de 10 años.
- Segundo en la veintena (es decir , 20-29 años)
- Inicio inusual después de los 35 años²

Inicio suele ser gradual ¹

- En las formas de inicio en la infancia y en la edad adulta es generalmente similar.
- Sin embargo, estos difieren en las comorbilidades asociadas.

El curso patrón crónico pero fluctuante¹

- A menudo se relaciona con eventos vitales estresantes.

Evolución del TOC-II

Puede ser incapacitante con deterioro funcional²

- **Más años de discapacidad** que la de los pacientes con EM y EP juntas²

Doble de riesgo de mortalidad temprana³.

- **60% muerte natural** favorecido por estilos de vida poco saludables:
 - Inactividad, tabaquismo, alimentación, estrés y disregulación biológica.
- **40% muerte no-natural**
 - Triple suicidio que la PG
 - Doble de accidentes que PG
 - Homicidios

Comorbilidad del TOC

- ❑ **Más del 50%** de los pacientes con TOC tienen al menos un trastorno psiquiátrico comórbido.
- ❑ **Más comúnmente:**
 - ❑ 1) Un trastorno de ansiedad o
 - ❑ 2) Un trastorno depresivo mayor.
 - ❑ 3) Tic
 - ❑ 4) Además, el trastorno por consumo de alcohol es más frecuente en el TOC que en la población general



TRATAMIENTO DEL TOC

1) Terapia cognitivo conductual: EPR

2) Tratamiento psicofarmacológico

TRATAMIENTO PERSONA CON TOC

Primera línea: IRS (Inhibidores Recaptación Serotonina) son 7

- ISRS (Inhibidores Selectivos Recaptación Serotonina)
- Clomipramina

Potenciadores

- Neurolépticos
- Ondansetrón

Futuro

- Glutamato

IRS Inhibidores Recaptación Serotonina



EFECTOS ADVERSOS DE LA CLOMIPRAMINA (Anafranil[®])

Muy frecuentes

1. Aumento del apetito y aumento de peso.
2. Náuseas,
3. Sequedad de boca,
4. Estreñimiento
5. Temblor,
6. Trastornos de la micción.
7. Mareos,
8. Dolor de cabeza,
9. Hiperhidrosis,
10. Fatiga
11. Mioclono,
12. Somnolencia.
13. Inquietud.
14. Trastornos de la libido, disfunción erectil
15. Trastornos de la acomodación visual, visión borrosa.

Frecuentes:

1. Confusión, desorientación, alucinaciones ansiedad, agitación,
2. Trastornos del sueño, insomnio, pesadillas, delirios.
3. Manía, hipomanía, agresividad, despersonalización, agravamiento de la depresión,
4. Trastornos del lenguaje, parestesias, hipertonía, trastornos del gusto,
5. Pérdida de memoria, pérdida de concentración,
6. Debilidad muscular
7. Sofocos.
8. Taquicardia , palpitaciones, hipotensión postural, cambios ECG
9. Vómitos, trastorno gastrointestinal, diarrea.
10. Reacciones alérgicas cutáneas fotosensibilidad, prurito
11. Galactorrea, aumento del tamaño de los senos.
12. Bostezos
13. Tinnitus
14. Midiriasis
15. Elevación de las transaminasas.

EFECTOS ADVERSOS DEL ESCITALOPRAM (CIPRALEX[®] EXAPRO[®])

Muy frecuentes

1. Náuseas.

Frecuentes:

1. Alteraciones del sueño
2. Mareos, temblor, parestesias.
3. Bostezos y sinusitis.
4. Vómitos, sequedad boca, diarrea o estreñimiento.
5. Incremento de la sudoración.
6. Artralgias o mialgias.
7. Alteraciones del apetito: aumento o disminución.
8. Disfunción sexual.
9. Fatiga.
10. Ansiedad o inquietud.

Inhibidores Selectivos Recaptación Serotonina ISRS (6)

Década de los 80	Fluvoxamina, 1983	Dumirox, Luvox
	Fluoxetina, 1987	Prozac
Década de los 90	Sertralina, 1991	Besitran, Zoloft
	Paroxetina, 1992	Seroxat, Paxil
	Citalopram, 1998	Seropram, Celexa
Siglo XXI	Escitalopram, 2002	Cipralex, Lexapro

Dosis superiores a las usadas en TD¹

“bañar las neuronas en serotonina”

	En depresión	En el TOC
Clomipramina	75-150 mg	150-300 mg
Fluvoxamina	50-100 mg	200-300 mg
Fluoxetina	20 mg	40-80 mg
Citalopram	20 mg	40 mg
Sertralina	50-100 mg	200 mg
Paroxetina	20 mg	40-60 mg
Escitalopram	10-20 mg	20-40 mg

¿Citalopram o Escitalopram?

CITALOPRAM (1998, Lundbeck)

Dos estereoisómeros:

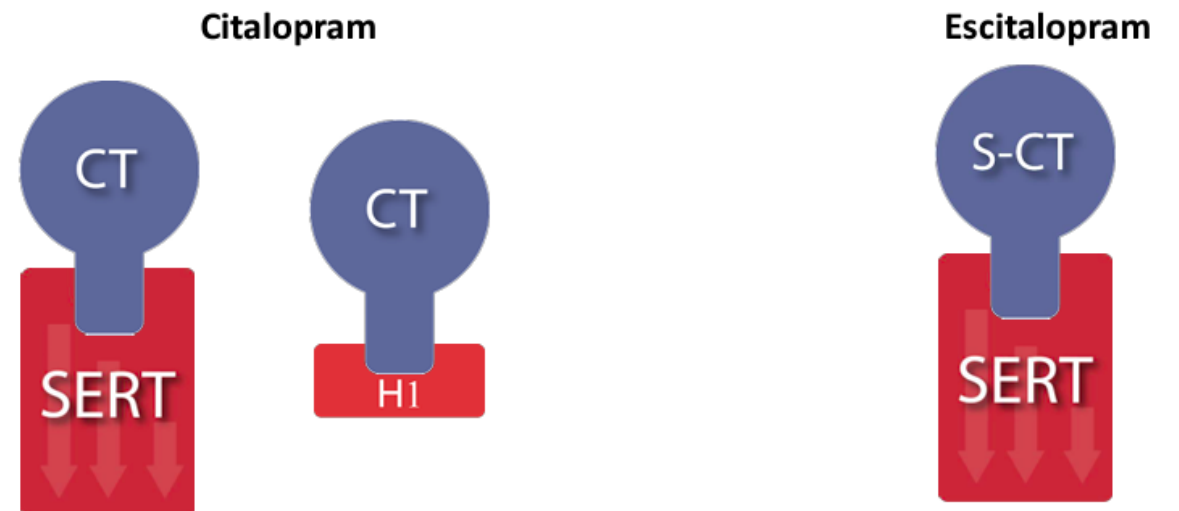
R-citalopram

S-citalopram

ESCITALOPRAM (2002, Lundbeck)

S-citalopram

Farmacodinamia



ADP DUALES (IRSN)

Venlafaxina, 1993

Vandral, Efexor...

Duloxetina, 2004

Cymbalta

Desvenlafaxina, 2015

Pristiq

¿Y los tranquilizantes o ansiolíticos?

Sólo se deben de usar inicialmente para aliviar la ansiedad o ayudar al insomnio.

No tienen ningún efecto antiobsesivo.

No curan nada.

Muchos efectos adversos.

- Causan sedación.
- Disminuyen los reflejos. Favoreciendo caídas y accidentes de tráfico.
- Afectan a la memoria.
- A largo plazo causan deterioro cognitivo permanente^{1,2}

Crean adicción y tolerancia. Incluso en el 40% de los que lo toman.

Rebote por retiro.

Contraindicadas en la Apnea del sueño. Por deprimir el centro respiratorio.

RESPONDEN al
tratamiento
EPR + IRS **60-75%**¹

NO RESPONDEN

25%-40%¹

Asintomáticos tras tto.

Pocos

1. Goodman (2021)



Respuesta al
tratamiento
(reducción
superior al
25%)

Beneficios a las 2 semanas en relación con placebos.

La respuesta tarda más que en otras enfermedades mentales.

Requiere dosis altas.

Se debe de mantener el tratamiento un mínimo de 12 meses.

Si hay
respuesta a
los ISRS



Probabilidad de respuesta con ISRS¹

Alta probabilidad de respuesta a los ISRS en (4):

- **Hay antecedentes familiares** de TOC.
- **Las obsesiones son agresivas, sexuales y religiosas.**
- Hipometabolismo de la corteza orbitofrontal en PET.
- Hipermetabolismo del núcleo caudado derecho en PET.

Respuesta más limitada en (4):

- **Comportamiento de acumulación.**
- **Episodio depresivo** concomitante grave.
- **Falta de introspección.**
- Y en los niveles más altos de discapacidad

Características del TOC que pueden sugerir una peor respuesta al tto con ISRS

- 1. Edad temprana de aparición**, prepuberal (< 10 años)
- 2. Gravedad** de la enfermedad,
- 3. Duración de la enfermedad sin tratamiento.**
- 4. Presencia ciertos síntomas** relacionados con (3):
 1. Simetría
 2. Ordenamiento.
 3. Acaparamiento.

SI NO HAY RESPUESTA

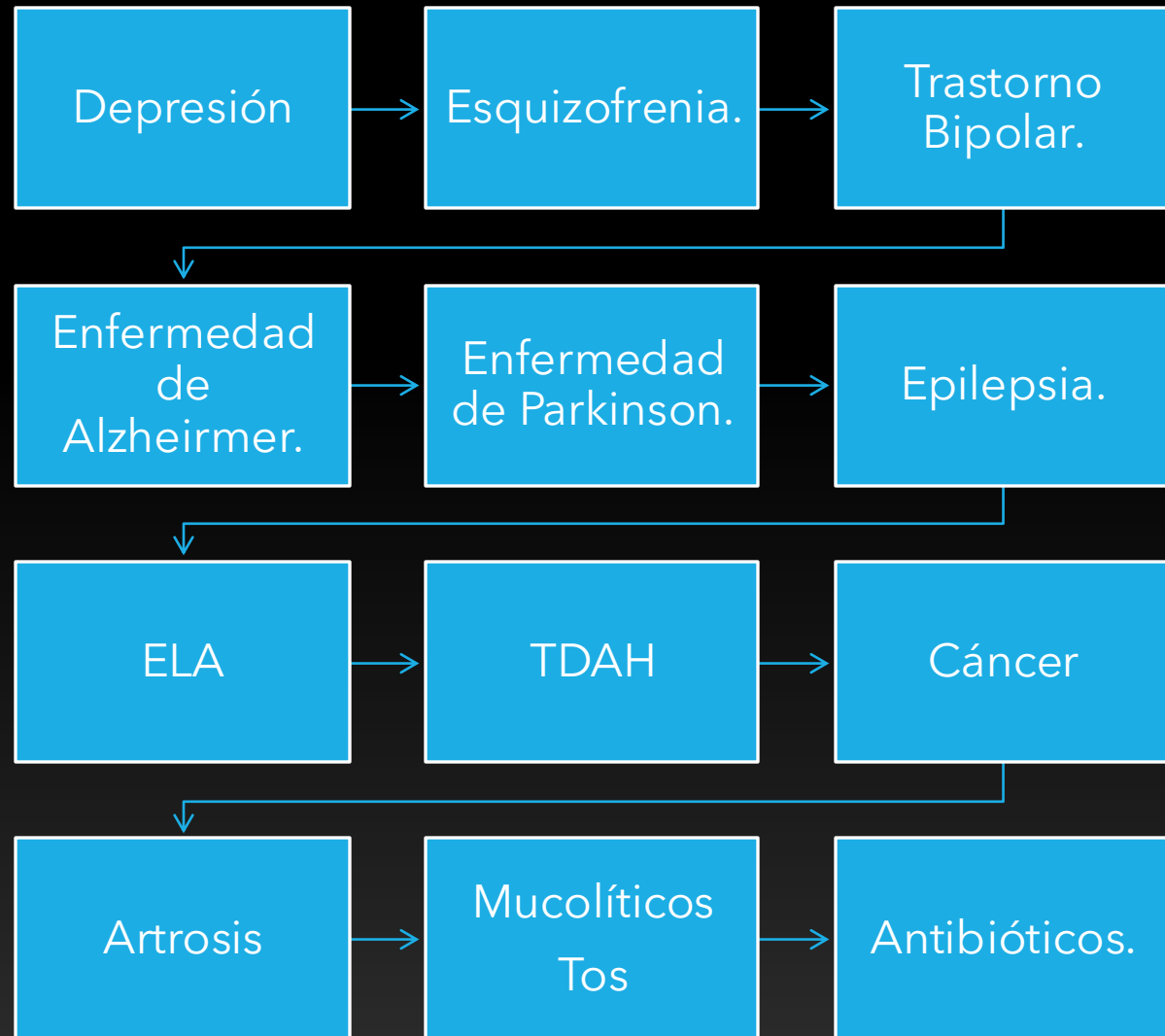
Fortalecer la alianza médico-paciente

pues vienen momentos duros
en que será imprescindible el
apoyo mutuo, ante:

- Familiares y amigos.
- Otros médicos.
- La vecina neurocientífica del 5º



No van a entender que se usen para el TOC fármacos usados para:



No acabo de mejorar ¿AHORA QUÉ?

Superdosis de ISRS y esperar 12 semanas (6 semanas a la dosis máxima tolerable)¹

Escitalopram hasta 50 mg.

Sertralina hasta 400 mg.

ISRS intravenosos: anafranil y citalopram.

Asociar neurolépticos a los ISRS.

Aripiprazol.

Risperidona.

Buscar otras vías potenciadoras.

Otras vías para potenciar

1. Moduladores del receptor de serotonina:

- **Ondansetrón** (Zofran^R, Yatrox^R)
- Buspirona.

2. Agentes que actúan sobre serotonina y noradrenalina:

- **Mirtazapina** (Rexer)

3. Psicoestimulantes:

- Metilfenidato.
- D-anfetamina.

4. Suplementos y fitoquímicos de supuesta acción serotoninérgica:

- Triptófano.
- Diferentes remedios vegetales o fitoquímicos.

5. Antagonistas de la dopamina

- Tolcapone (EP)

6. Antiinflamatorios e inmunomoduladores

- **Celecoxib** (Celebrex^R).
- Probióticos

7. Agentes del glutamato

7. Agentes del GLUTAMATO

La desregulación del glutamato, el principal neurotransmisor excitador del cerebro, puede contribuir al TOC¹

Antagonistas del receptor NMDA

- Memantina (Ebixa^R Axura^R)
- Ketamina.
- Dextrometorfano (Bisolvon Antitusivo^R, Romilar^R)
- Óxido nitroso.

Moduladores del receptor NMDA:

- N-acetilcisteína (Flumil^R)
- Minolciclina (Minocin^R)

Bloqueadores de los canales de glutamato:

- Lamotrigina (Lamictal^R)
- Pregabalina (Lyrica^R)

Fármacos con actividad antiglutamato mixta:

- Topiramato (Topamax^R)
- Riluzol y Troriluzol (Rilutek^R ELA)

Antiepilépticos

Basándose en la hiperactivación del circuito CSTC.

- Donde tendría un papel el glutamato.
- Y los antiepilépticos antagonizan la actividad glutamatérgica.



Tipos de antiepilépticos:

- **Lamotrigina** 150 mg
- **Topiramato** hasta los 400 mg.
- **Pregabalina** 225-675 mg.
- **Gabapentina** puede acortar la respuesta de los ISRS.
- **Valproato** en pacientes que les causa ansiedad los ISRS

Evidencia de eficacia¹

15 psicofármacos

Van Roessel PJ (2022)

Evidencia 1 (máxima): 9 psicofármacos

- **SRI** (a dosis altas): 7 ADP.
- **Aripiprazol** (Abilify[®])
- **Risperidona** (Risperdal[®])

Evidencia 2: 3 psicofármacos

- **Quetiapina** (Seroquel[®])
- **Olanzapina** (Zyprexa[®])
- **Memantina** (Ebixa[®])

Evidencia 3: 3 psicofármacos

- **Clomipramina intravenosa** (Anafranil[®])
- **Ondansetrón** (Zofran[®])
- **Mirtazapina** (Rexer[®])

Presente y futuro

- o **Identificar los medicamentos** más eficaces con perfiles de seguridad aceptables¹
- o **Planes de tratamiento individualizados.**
- o **Datos genéticos de respuesta** a **64** psicofármacos. Neurofarmagen^R



Puede ser problemático

- Olanzapina.

Común

- Anafranil.
- Mirtazapina.
- Quetiapina

No es inusual

- Paroxetina.

Es inusual

- Escitalopram.
- Citalopram
- Fluoxetina
- Sertralina.
- Fluvoxamina.

Antiobsesivos y **aumento de peso**¹

Disfunción Sexual por ISRS (40-60%)¹

Prevenir evaluando

- Al inicio del tratamiento,
- A intervalos regulares durante el tratamiento
- Y después de suspenderlo.

Tratarla

- Bupropión.
- Mirtazapina.
- Tadalafilo.
- Disminución o suspensión temporal ISRS (vacaciones)

Eyacuación precoz.

Datos disfunción sexual por ISRS

- **Sobreestimación** de la DS:
 - Previo al tratamiento hay una disminución del interés por el sexo en 50% mujeres y 40% hombres.
- **EA más frecuente**: el retraso de la eyaculación.
- **Paroxetina** es el ISRS que con más frecuencia causa DS. Seguido por orden:
 1. Citalopram
 2. Fluvoxamina.
 3. Sertralina.
 4. Fluoxetina y Escitalopram.
- **A más dosis** de ISRS más posibilidad de DS



Síndrome serotoninérgico

○ **Se presenta unas horas tras la toma** de fármacos con efecto serotoninérgico.

○ **La tríada clásica de síntomas consiste en:**

1. Alteración del estado mental:

- Agitación,
- Confusión,
- Ansiedad,
- Coma

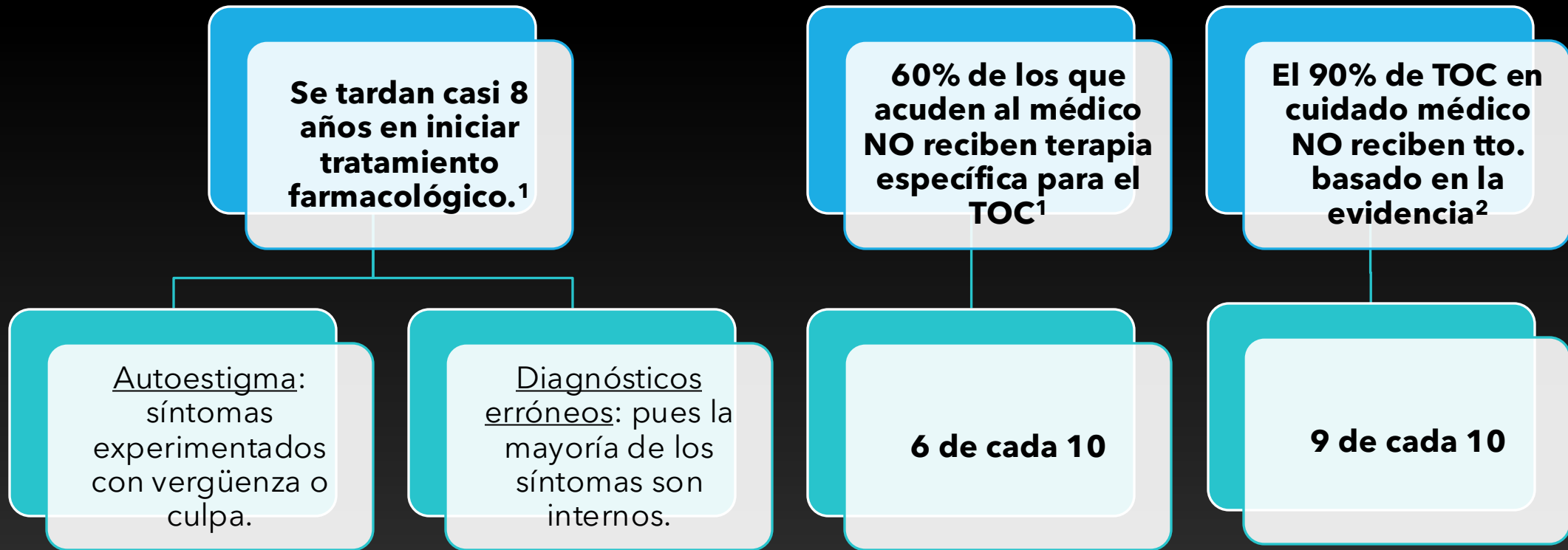
2. Anomalías neuromusculares

- Temblor, hiperreflexia, hipertonía, clonus, mioclonus,

3. Hiperactividad autonómica

- Hipertermia,
- Taquicardia,
- Hipertensión,
- Diarrea

Cifras desalentadoras





Encima te verás rodeado de gente que **NO** entiende tu tratamiento pero opina

Médicos y sanitarios:

- Esas dosis son de caballo
- Ese medicamento es para la depresión no para TOC
- Ese otro es para la esquizofrenia, la epilepsia, el parkinson, la ELA, el cáncer...
- Esa mezcla es una burrada.

Familia y amigos:

- Sería mejor una segunda o tercera opinión.
- Llevas mucho tiempo en tratamiento.

Tratamientos "invasivos"

- TMT
- ECP
- TEC
- Neurocirugía



TMT en tratamiento del TOC

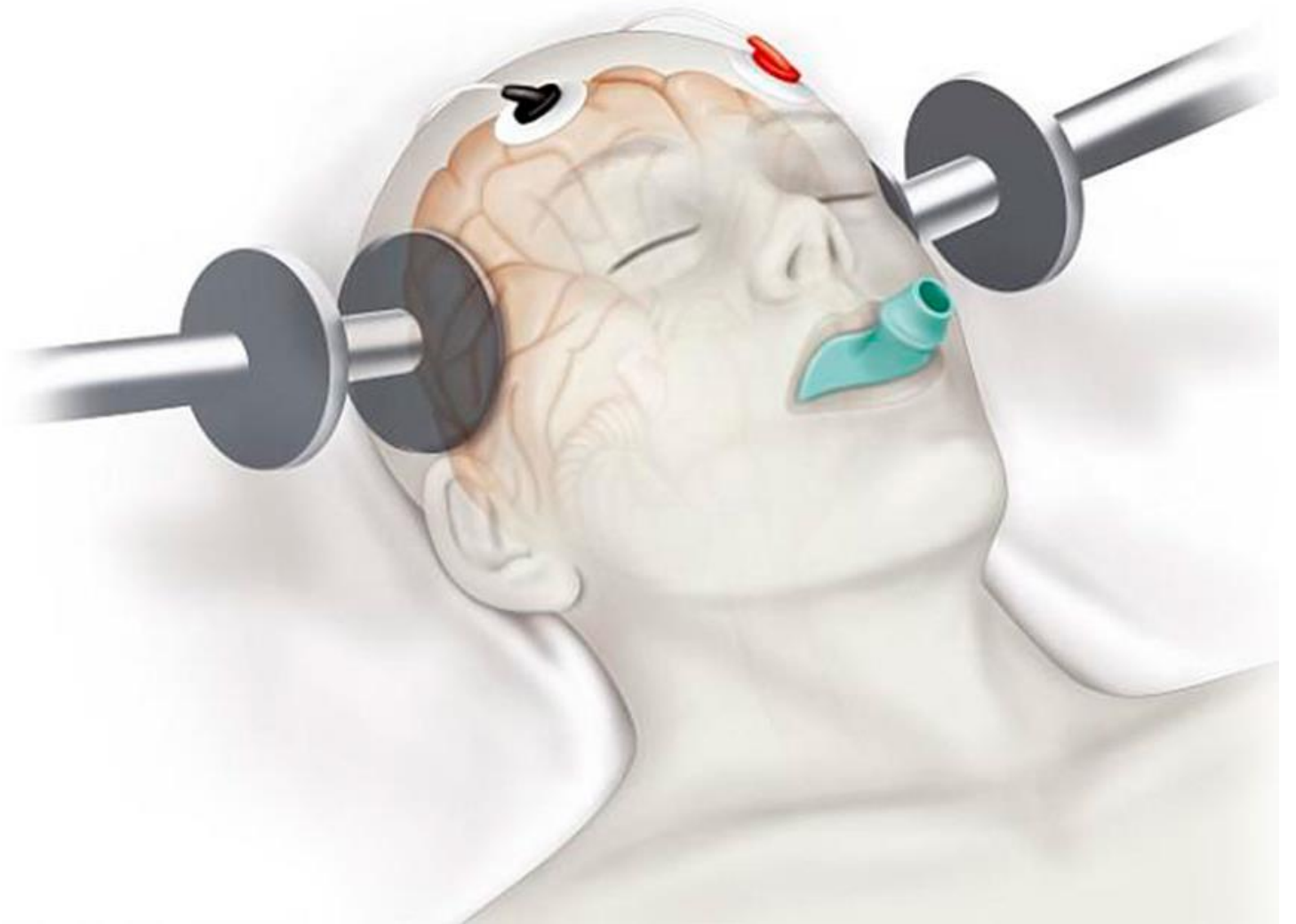
- Efecto terapéutico moderado.
- Más eficaz en TOC con TD.
- Sesiones más prolongadas.
- 5 días x semana (4-8 Semanas)
- 3-20 minutos.



Terapia electroconvulsiva

(aplicar una corriente para lograr una convulsión)

- ❑ Modula química y electroactividad cerebral en zonas como:
 - ❑ Núcleo accumbens,
 - ❑ Corteza prefrontal dorsolateral
 - ❑ Núcleo talámico.
- ❑ Logra remisión en 60-70% TOC¹
- ❑ Requiere pocas sesiones





Estimulación cerebral profunda

Implantación de un dispositivo eléctrico en regiones cerebrales específicas

Implantado en áreas del circuito CSTC:

- Núcleo accumbens.
- Núcleo talámico.
- Cápsula interna en su brazo anterior.

Reducción del 45 % en las puntuaciones del YBOCS¹

EA más frecuente estado hipomaniaco leve, transitorio y reversible:

- Desinhibición del estado de ánimo
- Aumento de la actividad.
- Menor necesidad de sueño.
- Distracción

Neurocirugía en tratamiento del TOC



- **Eliminar o alterar regiones cerebrales específicas** asociadas con el TOC, como¹:
 - Rama anterior de la cápsula interna y
 - Corteza cingulada anterior.
- **Usando radiocirugía** con bisturí de rayos gamma¹.
- **Efectos secundarios posquirúrgicos mínimos**, como¹
 - Cambios en la memoria,
 - Pérdida de interés,
 - Aumento de peso
 - Cambios de personalidad



Terapia cognitivo-
conductual: EPR



Farmacoterapia:
antiobsesivos.



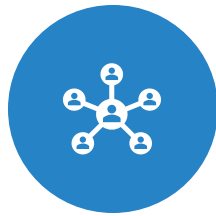
Ejercicio.



Meditación.



Dieta sana.



Amistad

Tratamiento de la PERSONA con TOC

SI DESEAIS VER LA PRESENTACIÓN

La colgaré la próxima semana en mi Web:

www.doctorlozano.com

Allí está mi correo por si deseáis preguntar



Dziękuję Ευχαριστώ Kiitos Tak

有り難う Obrigado 谢谢 Hvala 有り難う

Tack תודה Merci Danke Terima kasih

謝謝 Grazie Thank you Gracias ขอบคุณ Kiitos

ありがとう 감사합니다 شكرا 謝謝 Спациби

Mulțumesc Спациби Спацибо Dankon

Хвала Благодаря Asante Děkuju

شكرا لك ありがとう Teşekkür ederim