

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS  
POSGRADO EN PSIQUIATRÍA

Trabajo final de graduación para optar por el grado de Especialista en Psiquiatría

“Análisis Bibliográfico de la eficacia, costo/efectividad y perfil de seguridad del protocolo de dTMS en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo, para su potencial implementación en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental”

Investigadora: Dra. Pamela Segura Morales

Tutor: Dr. Roberto Chavarría Bolaños

San José, 2023

## DEDICATORIA

A mis padres, hermano esposo y amigos quienes han influido de una u otra manera y me han apoyado en toda la carrera, con comprensión y valiosos consejos.

## AGRADECIMIENTOS

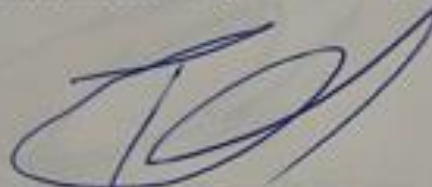
Primero a mis padres por el sostén desde el principio de mi carrera y su confianza incondicional

Y a mis docentes y compañeros de residencia por dejar cada uno su huella académica enseñanzas y orientación, así como crecimiento personal

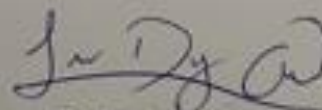
"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Psiquiatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría"



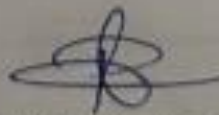
Dr. Roberto Chavarria Bolaños  
Médico Especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace  
Comité Director Posgrado de Psiquiatría



Dr. Roberto Chavarria Bolaños  
Médico Especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace  
Tutor de Tesis



Dr. Luis Alvarado Peña  
Médico Especialista en Psiquiatría  
Lector de Tesis



Pamela Maria Segura Morales  
Sustentante

## Tabla de contenido

RESUMEN .....	VI
LISTA DE IMAGENES .....	VII
LISTA DE ANEXOS .....	VIII
LISTA DE TABLAS .....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS .....	X
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 INTRODUCCIÓN .....	2
CAPÍTULO II: MARCO TEORICO.....	3
2.1 El Trastorno Obsesivo Compulsivo .....	4
2.1.1 Factores de Riesgo .....	4
2.1.2 Fisiopatología .....	4
2.1.3 Sintomatología .....	7
2.1.4 Comorbilidad .....	8
2.1.5 Diagnóstico .....	8
2.1.6 Tratamiento farmacológico y no farmacológico .....	8
2.1.7 Definiciones de respuesta parcial o falta de respuesta al tratamiento.....	11
2.2 Estrategias para pacientes no respondedores .....	12
2.2.2 Optimizar o sustituir el tratamiento .....	12
2.2.3 Estrategias de potenciación .....	12
2.2.4 Alternativas farmacológicas.....	13
2.2.5 Alternativas no farmacológicas.....	15
2.2 Historia de la estimulación eléctrica transcraneal .....	20
2.3 Generalidades de la TMS .....	21
2.3.1 Que es la TMS? .....	21
2.3.2 Conceptos básicos .....	21
2.2.3 Tipos de bobinas .....	22
2.4 Descripción del dispositivo de dTMS .....	22
2.5 Aplicaciones clínicas del TMS .....	23
CAPÍTULO III: DELIMITACION Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	24
3.1 Justificación.....	25
3.2 Delimitación y formulación del problema de investigación.....	25
3.3 Objetivo General.....	25

3.3.1 Objetivos Específicos .....	26
CAPÍTULO IV: DISEÑO METODOLÓGICO .....	27
4.1 Materiales y Métodos .....	28
Identificación.....	31
Monitoreo .....	31
Elegibilidad.....	31
Incluidos.....	31
CAPÍTULO V: ANÁLISIS Y RESULTADOS .....	32
5.1 Uso y eficacia dTMS en el tratamiento de pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo. ....	32
5.2 Perfil de seguridad de la estimulación magnética transcraneal profunda .....	36
5.2.1 Contraindicaciones .....	36
5.2.2 Consideraciones para la seguridad durante el tratamiento .....	37
5.2.3 Riesgos para la salud y medidas de mitigación .....	37
5.3 Costo/efectividad del uso de dTMS en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo .....	37
5.4 Recomendaciones para el uso del dTMS en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental. ....	38
5.4.1 Criterios inclusión: .....	39
5.4.2 Criterios de exclusión: .....	39
5.4.3 Criterios necesarios para aprobar la aplicación: .....	39
5.4.4 Conductas para seguir previo a la aplicación dTMS .....	39
5.5 Parámetros de aplicación dTMS .....	42
5.6 Duración de cada sesión .....	43
5.7 Criterios de respuesta .....	43
5.8 Cuidado posterior a la aplicación de dTMS.....	44
5.9 Seguimientos de control .....	44
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES.....	45
Bibliografía .....	47

## RESUMEN

### Palabras claves

Trastorno obsesivo compulsivo, Estimulación magnética transcraneal profunda, Hospital Nacional de Salud Mental.

## LISTA DE IMAGENES

Imagen 1 Circuitos implicados en el TOC (Stein, 2019).....	5
Imagen 2 Alteraciones funcionales de los circuitos en el TOC (Stein, 2019).....	6
Imagen 3 Tipos de bobinas TMS (NeuroCavis, 2023) .....	22
Imagen 4 Componentes principales dTMS (BrainsWay, 2017).....	23
Imagen 5 Protocolo de tratamiento del TOC con dTMS (Brainsway, 2017).....	43

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 Criterios diagnósticos DSM-V: Trastorno obsesivo compulsivo (APA, 2014). .....	53
Anexo 2 Escala de Yale-Brown para TOC (YBOCS) (Yacila, 2016).....	54

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Dosificación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en adultos para el trastorno obsesivo-compulsivo .....	11
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo  
dTMS: Estimulación magnética transcraneal profunda  
rTMS: Estimulación magnética transcraneal repetitiva  
FDA: Food and Drug Administration  
EMG: Electromiografía  
PEM: Potenciales evocados motores  
TDAH: Trastorno déficit atencional e hiperactividad  
TAB: Trastorno Afectivo Bipolar  
TEPT: Trastorno Estrés Post Trauma  
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
AMS: Área motora suplementaria  
CCA: Corteza cingulada anterior  
CFPDL: Corteza Prefrontal Dorsolateral  
COF: Corteza Orbitofrontal  
CPFVM: Corteza Prefrontal Ventromedial  
COFm: Corteza Orbitofrontal Medial  
COFDL: Corteza Orbitofrontal Dorsolateral  
NA: Núcleo Accumbens  
LCR: Líquido Cefalorraquídeo  
SERT: Transportador de serotonina  
DA: Dopamina  
YBOCS: Escala obsesivo- compulsiva de Yale Brown  
TCC: Terapia cognitivo conductual  
ERP: Exposición con prevención de respuesta  
CGI: Impresión Clínica Global  
HAM-D Escala de Calificación de Depresión de Hamilton  
MMSE: Mini prueba del estado mental

ISRS: Inhibidores selectivos recaptación serotonina

CYP: Citocromo P450

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

TAC SNC: Tomografía Axial Computarizada del Sistema Nervioso Central

GAF: Evaluación del Funcionamiento Global

ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado

LF: Low Frequency (Baja frecuencia)

HF: High Frequency (Alta frecuencia)

ERN: Negatividad relacionada con el error

RMT: Estimación del umbral motor en reposo

EEG: Electroencefalograma

ADM: Medicamentos antidepresivos

ICER: Relación costo-efectividad incremental



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Pamela María Segura Morales, con cédula de identidad 1 1468 0420, en mi condición de autor del TFG titulado Análisis Bibliográfico de la eficacia, costo/efectividad y perfil de seguridad del protocolo de dTMS, en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo, para su potencial implementación en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Pamela María Segura Morales

Número de Carné: B99416 Número de cédula: 1 14680420

Correo Electrónico: pamsm\_07@hotmail.com

Fecha: Jueves 7 diciembre 2023 Número de teléfono: 84336851

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Roberto Chavarría Bolaños

PAMELAMARIA  
SEGURA  
MORALES (FIRMA)  
Firmado digitalmente por  
PAMELA MARIA SEGURA  
MORALES (FIRMA)  
Fecha: 2023.12.07  
14:04:35 -0600'

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

## 1.1 INTRODUCCIÓN

Se conoce la TMS como una terapia no invasiva, que modula la actividad eléctrica cerebral despolarizando las neuronas, actuando en diferentes áreas del cerebro, y con esto se ha llegado a utilizar para tratar múltiples enfermedades psiquiátricas y neurológicas, ya que ha demostrado ser segura y eficaz. (Delgado, 2002)

Desde hace más de 15 años se ha utilizado el TMS, la depresión ha sido la patología más estudiada para su aplicación. Sin embargo se han ido ampliando las investigaciones sobre el uso para el TOC debido a que aproximadamente un 1% de la población no alcanza la mejoría con las intervenciones convencionales, y esto lleva a una marcada alteración del funcionamiento mental en 2,5% de las personas menores de 25 años que padecen esta enfermedad (Salazar, 2023).

El TOC tiene una prevalencia 2-3% población, es una enfermedad que lleva a un deterioro crónico si no se trata adecuadamente, los síntomas característicos como lo son obsesiones y compulsiones hacen que los pacientes dediquen una gran cantidad de tiempo y energía para lidiar con el malestar que estos generan, lo que genera menos recursos para poder enfrentar sus responsabilidades, intereses y relaciones, además del sufrimiento emocional que consecuentemente puede aparecer, creando comorbilidades como depresión, ansiedad, aislamiento social o baja autoestima. (Arroyo, 2017). Se ha encontrado que la causa del TOC es multifactorial, abarcando tanto genética, un sustrato biológico, ambiental y psicológico. Dentro del tratamiento convencional para el TOC se ha descrito como primera línea el uso de ISRS a dosis altas y TCC enfocada principalmente a la prevención de exposición y respuesta, pero de un 40-60% no responde a primera línea farmacoterapia, lo que ha motivado a realizar investigaciones para brindar otras opciones terapéuticas. (McCathern, 2020).

Para el año 2018 se aprobó por la FDA el uso de dTMS con la bobina H7, para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo resistente, la cual ha tenido resultados satisfactorios en cuanto a su efectividad. (Roth, 2021). El dTMS tiene la particularidad de alcanzar una profundidad mayor que el TMS tradicional, esto con la ventaja de actuar en los circuitos cerebrales específicos implicados en el TOC como lo es el circuito cortico-estriado-talamocortical, principalmente su ventaja terapéutica se ha observado al actuar sobre la corteza prefrontal dorso medial, influyendo en las funciones ejecutivas y cognitivas alteradas en la enfermedad (Lusicic, 2018).

En esta revisión se pretende analizar el protocolo actual del dTMS así como el costo/ efectividad, con el fin de presentarlo como una propuesta para su potencial implementación en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental de nuestro país. Por otra parte se identificará el perfil de seguridad, y los potenciales riesgos que implica, con esto valorar si es una alternativa viable para los pacientes.

## CAPÍTULO II: MARCO TEORICO

## 2.1 El Trastorno Obsesivo Compulsivo

### Generalidades

Esta enfermedad tiene una prevalencia estrés 2-3% en la población, según el DMS-5 se caracteriza por aparición de obsesiones intrusivas que pueden ser pensamientos o imágenes mentales egodistónicas, que generan ansiedad y estrés al tratar de ignorarlos y compulsiones repetitivas en forma de pensamientos y/o acciones, para disminuir esa angustia, por un tiempo no menor a una hora, lo que ocasiona malestar clínicamente significativo y si no se trata un deterioro en la calidad de vida de la persona que lo padece incluso llegando al punto de poder generar deterioro significativo en 2.5% de las personas menores 25 años que lo sufren , generalmente inician en la infancia a la edad de 12 años, se documenta que es mayor en hombres durante la infancia y adolescencia, pero es casi igual su distribución en la edad adulta. (Salazar, 2023), (McCathern, 2020).

### 2.1.1 Factores de Riesgo

- Genético y ambiental

Se ha descrito una heredabilidad hasta en el 48%, aunque se ha definido que su influencia es menor cuando inicia en la edad adulta (Tendler, 2018),

La implicación ambiental, como en casos donde surgen síntomas o empeoramiento de TOC después de infectarse con la bacteria del estreptococo betahemolítico, donde se afectan las proteínas de los ganglios basales por medio de anticuerpos que este contagio produce, más conocido como “PANDAS” (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a infección estreptocócica). (Seibell, 2014).

Existen explicaciones psicológicas, donde se describe aspectos cognitivos, estructuras de crianza y traumas infantiles puede propiciar la aparición de la enfermedad, se ha relacionado que si el niño se desarrolla en un ambiente muy estricto o rígido puede generar conductas obsesivas (Vellosillo, 2015).

### 2.1.2 Fisiopatología

- Disfunción cognitivo-afectiva

Se ha sugerido según el modelo cognitivo de las obsesiones, existen tres factores que explican el desarrollo y el mantenimiento de este trastorno: 1) la falta de habituación a los estímulos nocivos asociados a las

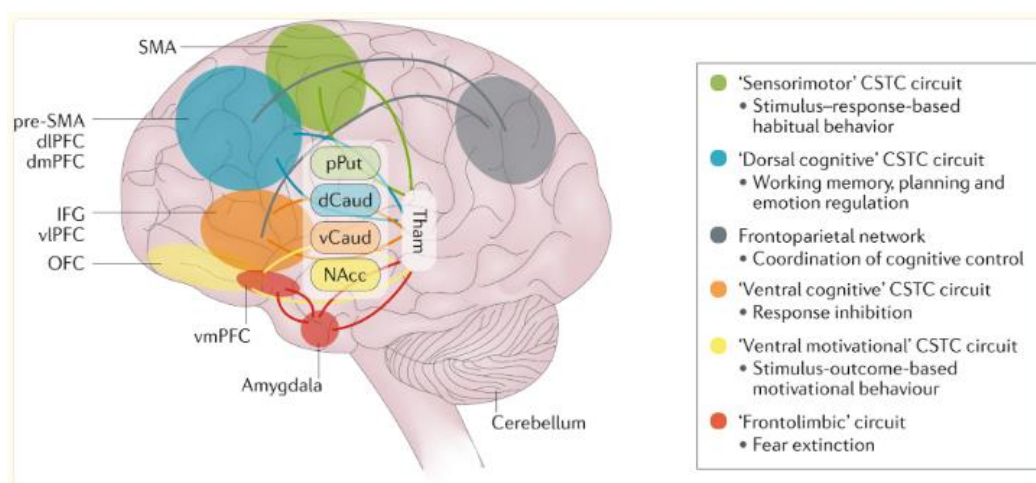
obsesiones, lo que implica una sensibilización y una activación fisiológica continua; 2) las interpretaciones negativas de los pensamientos obsesivos, que se basan en creencias disfuncionales sobre la responsabilidad, el control, el peligro o la moralidad; y 3) los déficits en los procesos de extinción del aprendizaje, que dificultan la inhibición de las respuestas emocionales y conductuales ante los estímulos temidos. Estos factores interactúan entre sí y generan un círculo vicioso que mantiene las obsesiones y las compulsiones a lo largo del tiempo. (Stein, 2019).

Lo anterior explica los hallazgos en pruebas neuropsicológicas donde en estos pacientes se reflejan alteraciones en las funciones ejecutivas principalmente en la flexibilidad cognitiva, planificación, memoria de trabajo y en la inhibición de respuesta, así como disfunciones en la extinción del miedo y el procesamiento de la recompensa y las emociones. (Stein, 2019).

#### ○ Circuitos neuronales

Los estudios de imágenes funcionales y estructurales respaldan esta hipótesis al demostrar alteraciones en varias regiones del cerebro que comprenden afectación del circuito cortico-estriado-talamocortical, que está implicado en procesos sensoriomotores, cognitivos, afectivos y motivacionales (ver imagen 1) en el que los síntomas son producto del desequilibrio en las vías directas e indirectas entre estructuras corticales y subcorticales produciendo hiperactivación de la corteza prefrontal y el tálamo. (McCathern, 2020). (Stein, 2019).

Imagen 1 Circuitos implicados en el TOC (Stein, 2019)

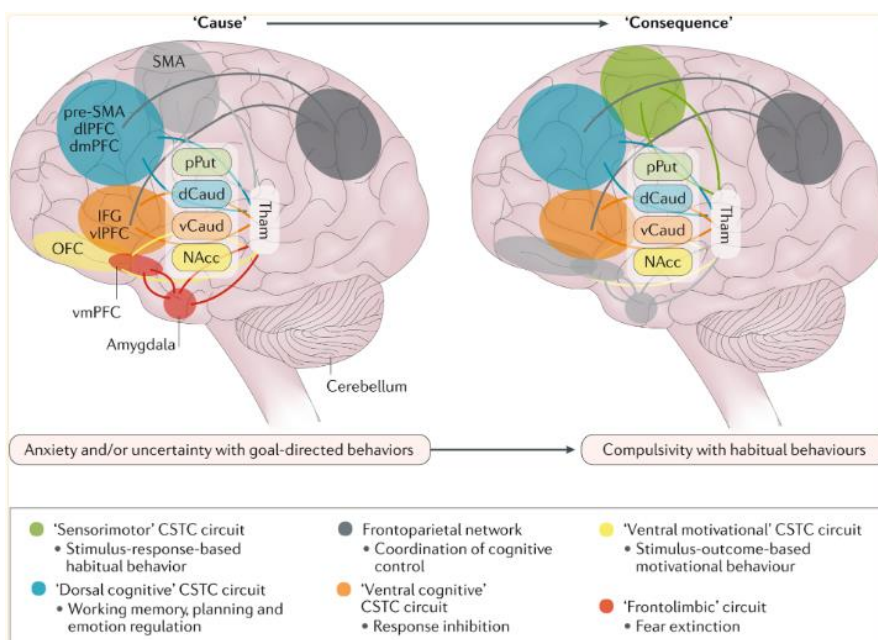


#### - Alteraciones funcionales

Se han desarrollado diferentes conceptos de circuitos para visualizar la fisiopatología del TOC, daño a nivel del circuito motor, cognitivo dorsal y ventral. Circuito motor conecta el área sensoriomotora y motora incluyendo el AMS con el putamen, el cual se proyecta al globo pálido interno y externo así como a la

sustancia negra, la parte del globo pálido interno se proyecta al núcleo ventrolateral del tálamo para luego regresar de nuevo a la corteza sensoriomotora, la alteración de este bucle, su hiperexcitabilidad en la AMS, se relaciona con la dificultad de los pacientes de inhibir pensamientos y movimientos intrusivos y repetitivos generados de manera interna. El circuito cognitivo dorsal va desde la región prefrontal dorsal abarcando la CCA hasta núcleo caudado dorsolateral, como se ha estudiado la CPFDL se relaciona con las funciones ejecutivas, atención y concentración, por lo que una alteración de este circuito, donde generalmente en los pacientes con TOC hay una disminución del tejido cerebral de la CPFDL, se asocia a la dificultad en el cambio de la atención y los síntomas repetitivos. Por último el circuito ventral, constituido por proyecciones de la COF hasta áreas subcorticales como el núcleo caudado ventromedial, lesiones en este interfieren en la capacidad de cambiar de manera apropiada el comportamiento, el exceso de actividad de la COF lateral participa en las obsesiones y compulsiones, y la hiperactividad, por otra parte la CCA que conecta con CPFVM, COF y NA con proyecciones a la sustancia negra, funcionan como rutas que procesan información afectiva y de recompensa, la hiperactividad de la CCA produce un deterioro en el monitoreo y cambios del comportamiento, así como pensamiento obsesivo e intensificación de las compulsiones (ver imagen 2). El dTMS como tratamiento tiene la ventaja de actuar en los distintos circuitos descritos. (Lusicic, 2018), (McCathern, 2020) (Stein, 2019).

Imagen 2 Alteraciones funcionales de los circuitos en el TOC (Stein, 2019)



## - Alteraciones moleculares

Se han visto implicados neurotransmisores como serotonina, dopamina y glutamato que tienen un papel clave en el circuito CSTC, induciendo los síntomas del TOC. En cuanto al sistema serotoninérgico su importancia se ha demostrado debido a la efectividad que han evidenciado los fármacos inhibidores de la recaptura de serotonina en los síntomas de TOC, y además existe evidencia de una disminución del metabolito de la serotonina en el LCR, en esta población, con normalización posterior al tratamiento, por otra parte hay datos de una reducción de la disponibilidad de SERT en el tálamo/ hipotálamo, mesencéfalo y el tronco del encéfalo, aunque hay datos inconsistentes sobre esto. (Stein, 2019).

En cuanto al sistema dopaminérgico, se ha visto que la DA está involucrada en los movimientos estereotipados, así como en los procesos cognitivos y afectivos, incluido el procesamiento de recompensa, que podría verse alterado en el TOC, también se han informado asociaciones entre variantes en genes catecolaminérgicos (incluido *COMT*) y el TOC, por otra parte estudios de imágenes moleculares han evidenciado disminución en los receptores D2 de dopamina estriatales, en TOC. Así mismo los bloqueadores de los receptores D2 de dopamina podrían tener alguna función terapéutica en el TOC. (Hesse, 2005)

En cuanto a la influencia del sistema glutamatérgico que se producen en la corteza prefrontal se proyecta hacia el cuerpo estriado, se han encontrado en estudios de imagen alteraciones de los metabolitos de este sistema, lo que induce a pensar una influencia en el TOC, aunque no todos los hallazgos son consistentes. Un gen de la familia *DLGAP*, *DLGAP3* (o *SAPAP3*), se expresa en el cuerpo estriado y tiene un papel clave en un modelo de ratón de TOC, donde los ratones con delección de *SAPAP3* tienen defectos en las sinapsis corticoestriatales y un comportamiento de aseo compulsivo que disminuye con un ISRS, respalda la teoría de la influencia de este neurotransmisor en la producción de síntomas (Burguiere, 2013).

### 2.1.3 Sintomatología

Según Stein, 2019, se incluyen cinco dimensiones de los síntomas del TOC:

- Contaminación: obsesión por la suciedad o gérmenes y compulsiones como bañarse, lavarse las manos o limpiar.

- De daño: preocupaciones constantes de lastimarse a uno mismo y a los demás, y compulsiones de verificación del bienestar de sí mismo y otros.
- Pensamientos prohibidos: obsesiones religiosas, sexuales y agresivas con rituales mentales o de oración.
- Simetría: preocupación por la simetría, con compulsiones de orden

#### 2.1.4 Comorbilidad

Se ha demostrado que hasta un 90% de los pacientes poseen otro trastorno mental, dentro de los más frecuentes se encuentran trastorno de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos del control de los impulsos, trastorno de tics y trastorno por uso de sustancias. (Ruscio, 2018)

#### 2.1.5 Diagnóstico

Se basa en los criterios del DSM-V (ver anexo 1), donde en esta versión tiene su apartado específico y ya no lo incluye dentro de los trastornos de ansiedad

Además para valorar la gravedad de los síntomas se utiliza la Y-BOCS (ver anexo 2), la cual es aplicada por un médico según sus observaciones y también toma en cuenta lo que reporta el paciente, está constituida por 10 ítems, que se dividen en 5 ítems para compulsiones y 5 ítems para obsesiones, donde se da una puntuación de 0 (sin síntomas) a 4 (síntomas extremos), para un rango total de 0-40 puntos. La interpretación se realiza de la siguiente manera: 0-7 sin manifestaciones clínicas, 8-15 leve, 16-23 moderado, 24-31 severo y 32-40 extremo o grave. (Yacila, 2016).

#### 2.1.6 Tratamiento farmacológico y no farmacológico

Como primera línea se recomienda la terapia cognitivo conductual y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, el preferir uno sobre otro dependerá de la presencia de comorbilidades, preferencias del paciente y gravedad de la enfermedad, para casos leves o moderados se puede iniciar con TCC, si ya existe una alteración funcional colocando la enfermedad en un estado grave se debe ofrecer ambas opciones. (Menchon, 2019).

Según las guías APA 2007, el tratamiento farmacológico en pacientes que han respondido a este se debe mantener al menos 1-2 años.

- Terapia no farmacológica

La terapia cognitivo conductual, enfocada en la prevención de exposición y respuesta. (Tendler, 2018), la ERP se trata de que por al menos 45 minutos, exponer a las personas a las situaciones o pensamientos que le generan angustia y a pesar de tener el impulso de compensarlo debe abstenerse a realizar las compulsiones que este le genera, se inicia desde los escenarios que generan menos angustia para ir aumentando hacia los que producen mayor ansiedad, el terapeuta que aplica esto debe elegir de 10-20 circunstancias para cada obsesión, se puede hacer de manera diaria por al menos 3 semanas, aunque esto puede variar según el paciente. En conjunto con el paciente después de cada sesión se evalúan las distorsiones cognitivas que se producen. Cuando una situación es superada se considera así porque ha disminuido su malestar durante 2 días continuos. (Bados, 2011).

Se realizó un ensayo doble ciego aleatorizado, con la hipótesis de si el tratamiento combinado sería superior a ambas monoterapias por lo que se comparó la terapia de ERP sola, la clomipramina sola, la combinación de ERP más clomipramina y pastilla de placebo. Donde se incluyeron 122 adultos con diagnóstico de TOC, quienes tenían un puntaje mayor a 16 en la escala de YBOCS con al menos 1 año de padecer la enfermedad. En cuanto a la terapia de prevención y exposición de respuesta sola, se aplicó a 29 pacientes, durante 3 semanas de manera intensiva con una duración de 2 horas cada sesión, luego durante 8 semana se realizaron sesiones de 45 minutos a manera de mantenimiento, durante todas las sesiones se discutió con el paciente sus creencias y distorsiones. De la muestra 36 pacientes se sometieron al uso de clomipramina sola, se proporcionaron dosis máxima de 250mg/día, durante 12 semanas. Y en cuanto a la terapia combinada de ERP más clomipramina la muestra fue de 31 personas, cabe destacar que en estos pacientes recibieron dosis más bajas 150mg/día, un total de 26 pacientes que recibieron placebo. Se estudiaron los resultados durante un periodo de 12 semanas basándose en la puntuación de la YBOCS y la tasa de respuesta al tratamiento con la escala de mejora de CGI, donde se evidenció que todas las medidas fueron más bajas en los pacientes que recibieron tratamiento que las que usaron placebo ( $p < 0,05$ ), sin embargo para el grupo ERP fueron superiores en todas las medidas en comparación al que solo uso clomipramina. Los resultados fueron totales YBOCS promedio grupo ERP fue 25 y para grupo clomipramina 26, se demostró en el seguimiento a las 4,6 y 12 semanas, para el primer grupo YBOCS 10 puntos, mientras que para el segundo grupo se mantuvo en aproximadamente 18 puntos, el grupo de placebo inicio escala YBOCS 26 solo logro una reducción a 22). Según los resultados anteriores en respuesta a la hipótesis del estudio la superioridad del tratamiento combinado fue respaldado parcialmente, sin embargo se señalan varias limitaciones, no utilizar dosis máximas de clomipramina en el grupo de tratamiento combinado, la titulación lenta de la clomipramina ya que ERP se completó 4-6 semanas las cuales apenas

son necesarias para que el medicamento actúe. Sin embargo debido a que el uso de terapia combinada fue superior a placebo así como el de clomipramina solo, se evidencia la eficacia relativa de estas terapias y por otra parte muchas veces el beneficio del fármaco puede ser mayor en las personas para las que la ERP es demasiado angustiante, y así mismo el tratamiento farmacológico antes de la terapia puede ayudar a que la exposición se dificulte menos. (Foa, 2005).

- Terapia farmacológica
  - Antidepresivos

La eficacia de los diferentes ISRS se considera similar, la FDA aprueba el uso de fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina y un único antidepresivo tricíclico la clomipramina, pero por poseer mayores de efectos secundarios, se prefiere de primera línea los ISRS. Otro medicamento utilizado en Estado Unidos y Europa es el escitalopram, sin embargo no está aprobado por la FDA, la mayor preocupación radica en su efecto potencial de alargar el intervalo QT, principalmente cuando se brindan dosis altas (Seibell, 2014). Se recomienda un tiempo de aproximadamente 8 a 12 semanas para evaluar la eficacia de los medicamentos y las dosis deben ser altas (ver tabla 1), mayores que las utilizadas para depresión, (Tendler, 2018). Las dosis objetivo que se recomienda para cada medicamento son: clomipramina 100-250mg/día, fluoxetina 40-60mg/día, fluvoxamina 200mg/día, paroxetina 40-60mg/día, sertralina 200mg/día, escitalopram 20mg/día, sin embargo pueden ser mayores según cada caso, teniendo en cuenta efectos adversos y particularidades en la velocidad de metabolización. (Seibell, 2014)

La clomipramina tiene la particularidad de tener un efecto sedativo y anticolinérgico mayor que los ISRS, además es potencialmente tóxico para el corazón por lo que se recomienda realizar electrocardiogramas de control para verificar si se genera alguna alteración del ritmo cardíaco así como el intervalo QTc. Sin embargo se recomienda su uso cuando ha fallado una respuesta a uno más ISRS, por otra parte se ha estudiado su metabolito activo desmetilclomipramina el cuál se produce mediante la acción del CYP1A2, debido a esto se ha sugerido la agregar a este medicamento la fluvoxamina ya que inhibe CYP1A2 por lo que puede aumentar las concentraciones del tricíclico, siempre teniendo en cuenta que se debe monitorizar los niveles en sangre y la estabilidad cardíaca, para que el tratamiento sea eficaz se recomiendan niveles sanguíneos de clomipramina de 225- 350ng/ml. (Seibell, 2014)

A pesar de lo anterior, muchas veces los pacientes no responden a la medicación, se dice que 40-60% de los pacientes no responden al tratamiento inicial y hasta un 30% no responden a más de un tratamiento,

debido a esto los síntomas persisten, siendo significativos, afectando el funcionamiento y calidad de vida. (Mussa, 2008)

Tabla 1 Dosificación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en adultos para el trastorno obsesivo-compulsivo

Serotonin reuptake inhibitor	Starting <sup>a</sup>	Usual target	Usual maximum	Occasional <sup>b</sup>
Clomipramine	25	100-250	250	— <sup>c</sup>
Escitalopram	10	20	40	60
Fluoxetine	20	40-60	80	120
Fluvoxamine	50	200	300	450
Paroxetine	20	40-60	60	100
Sertraline <sup>d</sup>	50	200	200	400

### 2.1.7 Definiciones de respuesta parcial o falta de respuesta al tratamiento

- Criterios de respuesta y remisión

Según Mussa, 2008 se define:

- Respuesta adecuada: disminución del 25-35% en la escala YBOCS sumada a una puntuación de CGI de “mejorado” a “muy mejorado”
- Remisión: basándose en una puntuación menor a 16 de la escala de YBOCS
- Recuperación: 3 meses o más de síntomas de TOC mínimos (YBOCS 8)
- TOC resistente: sin respuesta al uso de dos ISRS
- TOC refractario: fallo terapéutico a tres ISRS o clomipramina, estrategias de potenciación y TCC.

Antes de definir si el TOC es refractario se deben de tener en cuenta varios factores como: reconsiderar si realmente el paciente tiene el diagnóstico, si hay alguna comorbilidad, cuando se hayan brindado medicamentos si estos se dieron por el tiempo y las dosis adecuadas, (Mussa, 2008).

Por otra parte se han descrito diversos factores que predicen una mala respuesta al tratamiento: un inicio a edades tempranas, mayor duración de la enfermedad, falta de insight, signos neurológicos leves, presencia de comorbilidades con tics, depresión, trastornos de personalidad esquizotípico, borderline, evitativo y obsesivo-compulsivo, contenido de los síntomas sexuales, religiosos y somáticos, además otros factores sociales como apoyo familiar, dificultad de acceso a los servicios de salud. (Franz, 2013).

## 2.2 Estrategias para pacientes no respondedores

### 2.2.2 Optimizar o sustituir el tratamiento

Se recomienda mantener por 8-12 semanas, el tratamiento con ISRS a una dosis elevada por un periodo al menos 4-6 semanas, siempre y cuando sea tolerada por el paciente, se sugiere el cambio a un ISRS diferente cuando no ha habido respuesta al primer ensayo. (APA, 2007).

Las guías NICE, 2013 indican que, cuando se han dado las dosis de un ISRS por el tiempo adecuado, y no ha habido respuesta o hay poca tolerancia al medicamento, se debe pensar en utilizar clomipramina. Además, se debe cambiar a un ISRS diferente o bien utilizar clomipramina, cuando se ha brindado terapia cognitiva conductual específicamente ERP más un ISRS y no se consigue resolución significativa de los síntomas.

### 2.2.3 Estrategias de potenciación

El agregar un antipsicótico al tratamiento con ISRS o clomipramina, se sugiere cuando no hay respuesta en un paciente al usar al menos un ISRS en monoterapia, un tratamiento combinado de ISRS más TCC, y clomipramina. Se recomiendan usar Aripiprazol, risperidona y haloperidol, ya que han demostrado evidencia en cuanto a su eficacia (NICE, 2013).

- Haloperidol: un estudio doble ciego controlado con placebo en 62 pacientes con TOC asociado o no a tics comórbidos, quienes tenían tratamiento con fluvoxamina 300mg/día, 34 de estos sujetos era refractarios al tratamiento con este ISRS, se dividió la muestra en un grupo con placebo (N=17) y un grupo con 10-20mg/día de haloperidol (N=17), agregado al tratamiento con fluvoxamina. Los resultados fueron una respuesta de 11 pacientes para grupo que se agregó haloperidol y 0 pacientes del grupo placebo y se observó mayor beneficio de la adición del antipsicótico cuando había tics comórbidos. (Mussa, 2008).
- Risperidona: Erzegovesi, 2005 realiza un estudio doble ciego controlado con placebo, donde se valoró si el uso de risperidona en conjunto con fluvoxamina para evidenciar si hay mejoría de los síntomas en pacientes que han tenido pobre respuesta al ISRS en monoterapia. Al inicio se brindó a 39 paciente dosis en monoterapia de fluvoxamina 300mg/día, por 12 semanas y al final se dividieron en respondedores (N=19) y no respondedores (N=20), luego fueron asignados de manera

aleatoria en dos grupos, 20 para tratamiento combinado de risperidona 0,5mg/día con de fluvoxamina 300mg/día y 19 sujetos utilizó misma dosis de ISRS más placebo, ambos con una duración de 6 semanas. Los pacientes en el que la primera fase no respondieron al ISRS, el agregar risperidona evidenció una mejoría significativa puntuación total YBOCS (disminución 35%) en la semana 18, pero los que previo habían respondido a la fluvoxamina no demostraron mejoría significativa. En la fase doble ciego 50% tratados con risperidona y 20% con placebo tuvieron disminución de YBOCS del 35%. Por lo que agregar risperidona, incluso a dosis bajas, en personas que han sido refractarias al tratamiento con fluvoxamina es una opción viable.

- Aripiprazol: En una muestra de 30 pacientes tratados con diferentes antidepresivos (Fluvoxamina 200-300mg/día, N=5, Fluoxetina 40-60mg/día N=7, Citalopram 40-60mg/día N=6, Paroxetina 40-60mg/día N=9, Clomipramina 200-225mg/día N=3), a 16 de estos se agregó 15mg/día aripiprazol y 14 placebo, por 16 semanas, Al final del estudio, hubo una disminución en la puntuación Y-BOCS en los 16 pacientes tratados con aripiprazol los pacientes mostraron una reducción media del 28,5%, , 11 pacientes (68,7%) cumplieron criterios de respuesta, lo que no sucedió con el grupo placebo. (Muscatello, 2011).

#### 2.2.4 Alternativas farmacológicas

Las siguientes recomendaciones, no son de uso general sin embargo se sugieren considerar cuando el tratamiento convencional ha fracasado. (Menchon, 2019)

- Combinar clomipramina con un ISRS, con o sin TCC.
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, pregabalina y topiramato.
- Moduladores glutamatérgicos como N-acetilcisteína, memantina, riluzol, glicina o ketamina intravenosa.
- Clomipramina intravenosa en pacientes que no hayan respondido a clomipramina por vía oral.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina

- Venlafaxina:

Se han realizado estudios para valorar su eficacia, dentro de los cuales se encuentra el uso de venlafaxina a dosis de 232mg/día, brindada a 29 pacientes que no respondieron a uno o más ISRS, donde se evidencio que el 76% tuvieron una respuesta sostenida al tratamiento y generalmente fue bien tolerada. (Hollander, 2003). Otro estudio controlado a simple ciego, estudio 73 pacientes con TOC, donde comparo el uso de venlafaxina a dosis de 225-350mg/día en 26 pacientes, y clomipramina a dosis 150-225mg/día en 47 pacientes, durante 12 semanas, concluyeron que las tasas de respuesta, definiendo los respondedores como pacientes con mejoría desde el inicio en la puntuación de YBOCS de más de 35%, fueron 36% para la venlafaxina y 50% con la clomipramina, en cuanto a la presencia de efectos secundarios se reportó un 92% del grupo de clomipramina versus un 62% con uso venlafaxina (Albert, 2002). Por otra parte un estudio aleatorizado en un ensayo a doble ciego, de 150 pacientes con TOC, compara la eficacia y tolerabilidad de la venlafaxina a dosis de 300mg/día (N=75), con paroxetina 60mg/día (N=75), durante 12 semanas, se encontró en ambos grupos hubo una tasa de respuesta, con una incidencia de efectos adversos similar. (Denys, 2003).

Los dos estudios anteriores demuestran que el uso de la venlafaxina está justificado en el tratamiento del TOC por su similar eficacia con los antidepresivos convencionales y en el caso de su comparación con clomipramina la ventaja de tener menores efectos secundarios. Sin embargo se debe considerar que las muestras de los estudios han sido pequeñas.

- Mirtazapina

Su acción radica en el receptor alfa 2 como agonista presináptico aumentando la actividad de noradrenalina y serotonina. (Mussa,2008). Dentro de lo estudios se encuentra un ensayo controlado, realizado con 30 pacientes con TOC de un año de duración con una puntuación YBOCS mayor o igual a 20, donde 15 personas no habían tenido respuesta a un ensayo con ISRS con dosis y duración adecuada y 15 personas que nunca habían tomado medicación antidepresiva. Durante 12 semanas se realizó una fase abierta con dosis de mirtazapina 30-60mg/día, en la doceava semana se evidencio que 53,3% respondieron al tratamiento (8 sin tratamiento, 8 con tratamiento previo), 4 sujetos abandonaron el estudio por aumento de peso, luego esos 16 respondedores se asignaron al azar doble ciego por 8 semanas donde a la mitad se le continuo el uso del fármaco y el resto se les brindo placebo, con 1 semana de reducción gradual de la mirtazapina, los resultados fueron para el grupo placebo un aumento de la escala YBOCS una media +/- DE de 9,1 +/-7,5 puntos y para el otro grupo la escala YBOCS disminuyó con una media +/- DE 2,6 +/- 8,7

puntos. (Koran,2005). Por lo que se concluye que este medicamento es mejor que placebo, pero se debe tener en cuenta que el estudio es muy pequeño para generalizar su eficacia.

Asimismo, se ha estudiado el uso de la combinación de mirtazapina a los ISRS. Un ensayo doble ciego aleatorizado con 49 pacientes con TOC, 12 semanas de duración valoró la eficacia de citalopram 20.80mg/día más placebo o combinado con mirtazapina 15-30mg/día, donde se concluyó que hubo una respuesta, según la escala de YOBCS con reducción de al menos 35%, a las 4 semanas en el grupo mirtazapina más escitalopram mientras que el otro grupo obtuvieron resultados a partir de la octava semana, sin embargo comparando la cantidad de pacientes de ambos grupos en la semana 8 y 12 no presentaron diferencias. Debido a esto se puede considerar la combinación de los fármacos mencionados para una respuesta más temprana. (Pallanti, 2004).

- Inhibidores de la monoamino oxidasa
- Fenelzina y Tranilcipromina

La evidencia para estos fármacos no es muy sólida. Existe un estudio en 64 pacientes, asignados de manera aleatoria para recibir placebo, Fenelzina (60 mg/día) o fluoxetina (80 mg/día), por 10 semanas, los resultados evidenciaron que los del grupo de fluoxetina mejoraron significativamente más que aquellos en el grupo de placebo o fenelzina. Un subgrupo de pacientes con obsesiones por la simetría respondió a la fenelzina. (Jenike, 1997)

Por la evidencia anterior los fármacos más recomendados para hacer un cambio sean venlafaxina o mirtazapina. (Mussa, 2008).

### 2.2.5 Alternativas no farmacológicas

Como se mencionó anteriormente el principal circuito implicado en la fisiopatología del TOC es el circuito estriado tálamo cortical, por lo que diferentes procedimientos neurobiológicos están dirigidos hacia estructuras cerebrales que interconectan este circuito. (Franz, 2013).

- Terapia electroconvulsiva

El TEC , se realiza bajo anestesia, consiste en aplicar una carga eléctrica en el cuero cabelludo, por medio de electrodos colocados en él, con el objetivo de inducir convulsiones generalizadas transitorias, de manera general lo que produce son cambios neurofisiológicos como alteración en el flujo sanguíneo cerebral, modificaciones neuroquímicas sobre neurotransmisores como dopamina, serotonina, acetil colina, noradrenalina, epinefrina, por mencionar algunos, además transformaciones neuroplásticas y también influye en el sistema inmune, hormonal y genético, a todo lo anterior se le ha atribuido su beneficio terapéutico. Sin embargo no se dirige hacia áreas específicas del cerebro. (Singh, 2017).

Dentro de los efectos adversos se ha encontrado afección cognitiva generalmente temporal en el aprendizaje, memoria retrógrada y anterógrada, así como los riesgos que incluye aplicar anestesia general, como hipertemia maligna, aunque es raro que esta se presente, existen casos de convulsiones tardías posterior al procedimiento, estatus epiléptico, principalmente en pacientes con niveles elevados de litio y edad avanzada, pero poco frecuentes, cuando se dan concomitantemente medicación anticonvulsivante o benzodiazepinas se recomienda ajustar la dosis por aumento del umbral convulsivo. Por otra parte se reporta más comúnmente cefalea, fatiga, confusión y dolor muscular, que generalmente son leves y transitorios. Es necesario monitorización con un electrocardiograma para prevenir complicaciones cardiovasculares, ya que es la causa más frecuente de morbimortalidad, especialmente en personas con enfermedades cardíacas preexistentes (Andrade, 2016).

Dentro de la literatura hay pocos informes de su uso en TOC, se incluye una serie de casos y varios casos individuales. El de serie de casos fue un estudio retrospectivo de 32 pacientes con TOC resistente al tratamiento, (19 no deprimidos y 13 deprimidos; 14 síntoma principal era rituales de control, 13 con rituales principalmente de limpieza y 4 con ambos), se les aplicó TEC bilateral frontotemporal (un promedio de tres a cinco convulsiones por sesión durante 2 a 3 semanas) y fueron evaluados 2 días antes del tratamiento y 5 días, 6 y 12 meses después de finalizar el tratamiento. Se aplicaron escala de desesperanza de BECK y el Inventario obsesivo-compulsivo de Maudsley para medir la respuesta, se encontró que 5 días después de la terapia hubo mejoría significativa en el 42% de los pacientes ( $p < 0,001$ ) manteniéndose en el 36% al año. Pero se hace hincapié en las limitaciones debido a la ausencia de valoración a doble ciego y presencia de depresión en una cantidad no menospreciable de los pacientes (13/21), así como la cantidad de convulsiones que se brindó no es tratamiento estándar de TEC, por lo que se limita la confiabilidad de los hallazgos. (APA, 2007).

- Estimulación cerebral profunda

Es una técnica neuroquirúrgica, donde se implantan electrodos en el cerebro conectados a un neuroestimulador pequeño que se coloca en la clavícula, la localización cerebral varía dependiendo de la patología a tratar y su área asociada, estos electrodos envían impulsos eléctricos que influye en las células y sustancias químicas, controlando la actividad cerebral anormal. Se utiliza comúnmente en distonía, epilepsia, enfermedad de Parkinson, temblor esencial y en trastorno obsesivo compulsivo. Previo al procedimiento se debe realizar química sanguínea general, RMN y/o TAC SNC. (Fariba, 2020).

Dentro de los estudios en TOC, se ha realizado un informe de casos de 6 pacientes con TOC refractario a tratamiento convencional de antidepressivos y TCC (Y-BOCS  $\geq$  30, GAF  $\leq$  45, ambos por 5 años), se les aplico los electrodos en la cápsula interna de manera bilateral, con un control cruzado doble ciego brindando placebo durante 21 meses de evaluación donde solo 4 paciente completaron el estudio, se dio 3 meses de placebo estimulador desactivado y 3 meses con estimulador activo o viceversa de manera aleatoria, de estos 3 tuvieron mejoría YBOCS 35% y CGI en la fase de estimulación activa, donde la mejoría de los síntomas se reportó en la primera semana, con repercusiones principalmente en la memoria y presencia de fatiga. Por lo que la conclusión de los investigadores fue que la estimulación en la capsula interna puede mejorar los síntomas TOC pero se necesita una investigación más a fondo y una mayor muestra (Nuttin, 2003).

Existe un ensayo en cuatro pacientes con TOC sin respuesta a cuatro medicamentos antiobsesivos y TCC (Y-BOCS  $\geq$  25; GAF  $\leq$  44), fue un diseño intermitente, ciego y a corto plazo y con un seguimiento abierto a largo plazo. Recibieron ECP bilateral en la parte anterior de la cápsula interna, el control fue con estimulación inactiva. En la fase doble ciego se realizó en cuatro períodos continuos de 3 semanas donde se alternó estimulación activa e inactiva, seguido de una etapa abierta donde se ajustó la medicación, TCC y la estimulación para mejorar la respuesta durante 1 año. Los resultados en el periodo doble ciego fueron en la mitad de los pacientes (N=2) con una recuperación significativa de los síntomas, se presentaron nauseas, hormigueo y diarrea como efectos secundarios más comunes, sin embargo los autores recomiendan mayor investigación por limitaciones del estudio debido la muestra pequeña (Abelson, 2005).

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente donde se incluyeron 34 estudios de pacientes con TOC refractario a tratamiento, dentro un periodo 2005-2021, de 352 pacientes, 9 ECA (N=97) y 25 no ECA (N=255), los resultados para estos pacientes indican que cerca de un 50% de personas con TOC refractario, a quienes se les aplica ECP, presentan una disminución de los síntomas en un tiempo de seguimiento de 24 meses, además en los que poseían comorbilidad con depresión casi la mitad lograron una respuesta

completa y un 16% respuesta parcial. En esta revisión se resalta el hallazgo de que la focalización en la materia gris tiene efectos de menor magnitud que si se actúa en materia blanca. (Gadot, 2022)

En cuanto a las complicaciones graves existe riesgo del 2-3% de hemorragia cerebral durante la cirugía, se han reportado casos de hidrocefalia, además pueden haber efectos adversos temporales como alteraciones del estado de ánimo como ansiedad, depresión, afectación en la memoria, convulsiones principalmente dentro de la primera semana, usualmente resuelven y si persisten se debe sospechar de una infección o sangrado, del 5-20% tienen probabilidad de presentar infección en la zona de la cirugía por lo que usualmente profilácticamente se usan antibióticos durante el procedimiento, más comúnmente cefalea, mareos, sensación de sacudidas eléctricas, hormigueo en cara o extremidades que pueden resolver ajustando en la configuración del estimulador. Por lo tanto se debe considerar los posibles riesgos de su aplicación al ser un procedimiento invasivo (Okun, 2014).

- Terapia magnética transcraneal

Se ha estudiado el uso de rTMS y dTMS para TOC, de esta última se hablará más adelante en detalle. Como se muestra a continuación los ensayos sobre rTMS han sido inconsistentes, debido a que los estudios han diferido en el diseño, zonas de estimulación duración y parámetros (APA, 2007).

Una revisión sistemática y metaanálisis de uso rTMS, valoró 21 estudios en 622 pacientes evidenció que la estimulación en la COFDL, COF medial AMS fueron eficaces, aunque la activación de baja frecuencia en CPFDL tuvo mejores resultados (Fitzsimmon, 2022).

En otra revisión de 22 ECA, para 698 pacientes donde 365 recibieron rTMS activa y 333 rTMS simulada, con un número promedio de 16,5 sesiones, se demostró que la LF-rTMS sobre CPFDL y AMS y la HF-rTMS sobre CPFDL y ACC/CPFm fueron mucho más eficaces que la rTMS simulada, tomando como medida de puntuación la YBOCS (IC 95%), donde la más efectiva de todas fue la LF-rTMS lo cual puede estar explicado por el aumento de actividad neuronal en las áreas subcorticales prefrontales, por lo que una inhibición de la CPFDL lleva aliviar los síntomas del TOC, al modular la hiperactividad del circuito cortico estriado tálamo cortical. Con respecto a la tolerabilidad no hubo diferencias entre la aplicación activa y simulada. (Ling, 2021).

Por otra parte en una revisión que se realizó en artículos publicados 2001-2022, sobre la rTMS para pacientes con TOC y trastorno de tics, 26 fueron sobre TOC y 12 sobre trastorno de tics, total de 996

pacientes, se destacó que la rTMS de baja frecuencia funciona mejor que la de alta frecuencia en el área motora suplementaria con incluso mayor efectividad que cuando se aplica en la CPFDL en el TOC y se encontraron los mismos resultados para los pacientes con trastorno de tics. (Yu, 2022)

Se han realizado investigaciones de rTMS en la COF. Un estudio simple ciego en 23 pacientes (N= 16 tratamiento activo) (N= 7 placebo), el tratamiento activo rTMS se instauró a 80 % del umbral motor, 1 Hz segundos por minuto durante 10 minutos todos los días durante 15 días en la COF izquierda, se concluyó que los pacientes bajo tratamiento activo tuvieron una mejoría en la puntuación YBOCS comparado con el grupo de placebo, pero no se mantuvo después de las 12 semanas. (Ruffini, 2009)

- Otros procedimientos

Cuando se piensa en técnicas más invasivas debe siempre evaluarse de manera individualizada midiendo el riesgo- beneficio para los pacientes debido a los múltiples efectos colaterales que generalmente son irreversibles. Dentro de los procedimientos quirúrgicos que se pueden considerar en TOC resistente se encuentran: la cingulotomía, capsulotomía, tractotomía subcaudada, leucotomía límbica, talamotomía lateral central/palidotomía medial anterior. (Mussa, 2008)

En un estudio prospectivo donde se realizó la capsulotomía anterior bilateral, en 15 paciente con TOC refractario, se evidenció una recuperación media Y-BOCS del 33,2% ( $p = 0,017$ ). Donde el 52,9% tuvo una mejoría del 33%, el 29,4% del 50% y el 17% una recuperación del 66%. También se evaluó la CGI la cual tuvo mejora en el 19% ( $p=0,11$ ). Dentro de los efectos secundarios no se observaron déficits cognitivos, hubo 3 casos que si reportaron efectos adversos, un caso que presentó alucinaciones transitorias, otro con una crisis epiléptica única, y el último desarrollo un trastorno de conducta que si se mantuvo permanente. Por lo que se rescata la opción de este procedimiento como una alternativa eficaz y con relativa seguridad. (Oliver, 2003)

En 44 pacientes con TOC refractario, se realizó una o más cingulotomía, donde se les brindó seguimiento a los 6 meses, hubo disminución media YBOC 20%, pero solo 11% cumplieron criterios de respuesta completa y 9% respuesta parcial. En 8.8 sujetos refirieron al menos un efecto adverso como alteración memoria, apatía e incontinencia urina, 2 pacientes presentaron secuelas duraderas: trastorno convulsivo e hidrocefalia (APA,2007)

Un estudio pequeño no ciego de 21 pacientes, (15 con TOC refractario y 6 depresión mayor refractaria), a quienes se les realizó la leucotomía límbica, evaluados a los 26 meses, donde 42% con TOC calificados como respondedores, un paciente con TOC murió por suicidio después del procedimiento. Los síntomas posoperatorios más comunes fueron cefalea, fiebre vómitos, limitados a unas 48 horas de duración. (Montoya, 2002)

Como se demostró anteriormente cuando la terapia convencional falla, o bien hay respuesta parcial a la misma, existen varias alternativas para tratar a los pacientes con TOC, sin embargo la mayoría presentan efectos adversos no despreciables, por lo que se debe pensar con cautela, incluso a la hora de brindar farmacoterapia muchas de los efectos secundarios son intolerables por el paciente lo que lleva al mismo fracaso terapéutico. Por lo que a continuación se detallara sobre el uso de dTMS como opción a considerar.

## 2.2 Historia de la estimulación eléctrica transcraneal

Merton y Morton en 1980, fueron quienes usaron por primera vez la estimulación eléctrica transcraneal, emplearon una corriente de alto voltaje en el cuero cabelludo, y demostraron que eso activaba la corteza motora primaria generando una contracción de los músculos contralaterales. Su aplicación se limitó por ser dolorosa, pero sentó las bases teóricas para el uso del TMS. (Ibiricu, 2009)

Luego en 1985 Barker y colaboradores, iniciaron un estudio de inducción indirecta de los campos magnéticos, de forma transcraneal, de manera indolora, a esto se le nombro estimulación magnética transcraneal (León, 2013).

Al principio la TMS se empezó a utilizar para estudiar como se difundía la expansión del impulso eléctrico a través del tracto piramidal, en la médula espinal principalmente en las raíces nerviosas ubicadas en esta, así como en los nervios periféricos, posteriormente se extendió su uso para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de distintas enfermedades que afectan tanto el sistema nervioso central, periférico y autónomico, debido a que esta técnica casi no tiene efectos secundarios y su aplicación es sencilla. (León, 2013).

Su uso se inició en 1980 debido a que se encontraban múltiples efectos adversos con las terapias farmacológicas, electroconvulsiva y psicoterapia. La TMS tradicional se introdujo 1983 y la TMS profunda en el año 2013 fue aprobada por la FDA, el uso de la bobina H1 para depresión resistente y la bobina H7, en el año 2018 para TOC. (Roth, 2021).

## 2.3 Generalidades de la TMS

### 2.3.1 Que es la TMS?

La TMS es muy utilizada, ya que es una técnica no invasiva e indolora, ejerce una modulación y estimulación neuronal. Se basa en una fuente de energía que traslada está a un dispositivo de almacenamiento de la misma, para después producir pulsos cortos de corriente eléctrica que va a una bobina la cual provoca un campo magnético que penetra el cráneo y las meninges, así generar una corriente eléctrica secundaria en el tejido cerebral que produce despolarización de las neuronas, estabilización de las mismas y con esto mejoría de los síntomas a tratar, (Malavera, 2014), la intensidad del estímulo genera excitación o inhibición en el cerebro. (Ibircu, 2009).

### 2.3.2 Conceptos básicos

Potenciales evocados motores: es cuando los músculos contralaterales a la corteza estimulada por la TMS provocan una respuesta EMG, la cual sirve para medir la cantidad de neuronas motoras se descargan con la aplicación del TMS, se reconoce en los miembros superiores cuando se contraen los músculos de la mano, y en los miembros inferiores en los músculos tibial y extensor corto de los dedos, sin embargo el grado de intensidad necesario cambia según el paciente. (Ibircu, 2009).

Umbral motor: definido como la intensidad mínima que provoca un PEM en reposo en el 50%, ósea el estímulo necesario para que las neuronas del tracto corticoespinal el estímulo menor para que sean activadas. (Ibircu, 2009).

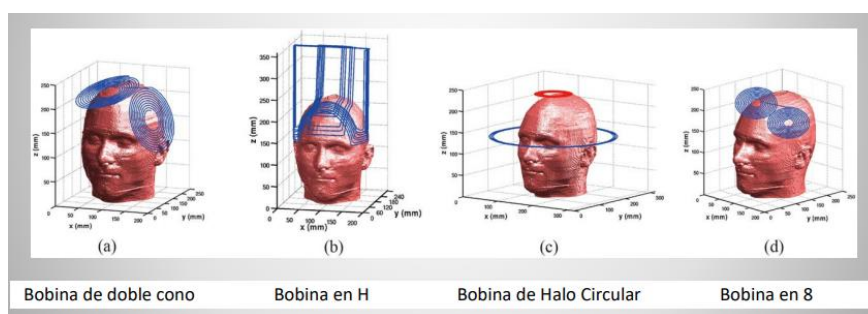
rTMS: aplicación de más de dos pulsos administrados con un intervalo de tiempo de 2s o menos, alcanza una profundidad aproximadamente 2cm, utiliza la bobina 8, con una duración de 40 minutos, la frecuencia puede ser baja (menor a 1Hz) actuando de forma inhibitoria, o alta (mayor a 1HZ) funcionando de manera excitatoria. (Maynard, 2014).

dTMS: al igual que la rTMS utiliza impulsos electromagnéticos, sin embargo tiene una mayor profundidad hasta 3-5cm debido al tipo de bobina que utiliza, duración aproximada 20 minutos (Roth, 2021), estos aspectos se detallaran más adelante.

### 2.2.3 Tipos de bobinas

Existen diferentes bobinas que se pueden utilizar: doble cono (produce una estimulación fuerte sobre regiones cerebrales pero poco focalizada), bobina en H (llega a zonas más profundas, disminuyendo el campo electromagnético), de halo circular (su estimulación es menos focalizada pero más profunda), y bobina en 8 o mariposa (es la más utilizada en las investigaciones que se realizan). (Malavera, 2014) (ver imagen 3)

Imagen 3 Tipos de bobinas TMS (NeuroCavis, 2023)



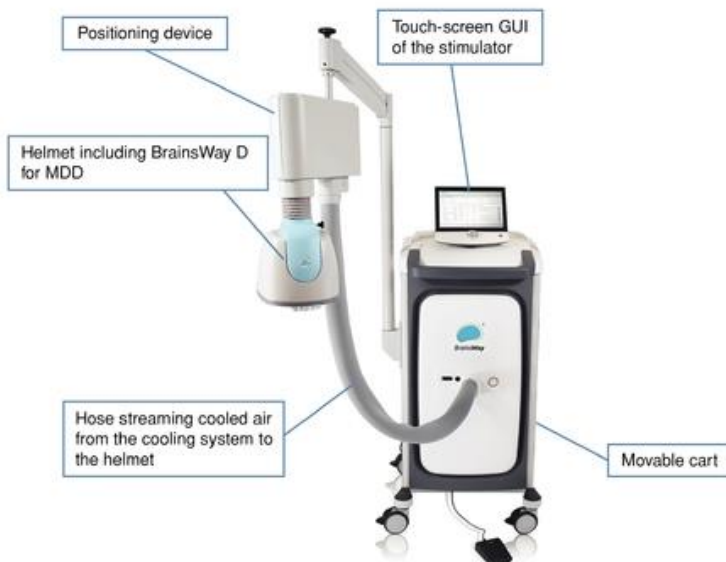
### 2.4 Descripción del dispositivo de dTMS

Una de las empresas líder en la tecnología en TMS, es BrainsWay, por lo que se describe a continuación los componentes principales del dTMS según esta compañía. (ver imagen 4)

- La bobina electromagnética (HAC-Coil), fabricada de cables de cobre aislados, con una longitud de 500cm, se adapta a la forma del cráneo, dentro de un casco conectado por medio de un adaptador a un sistema de posicionamiento, unida al cable del neuroestimulador e incluye un sensor de temperatura.
- Neuroestimulador da el estímulo, frecuencia, duración del pulso e indicación de la temperatura a la bobina, además la persona puede inspeccionar el nivel de potencia, frecuencia, duración e intervalo entre trenes.
- Sistema de enfriamiento, el cuál mantiene a temperatura ambiente el dispositivo durante su uso.

- Dispositivo de posicionamiento, en un casco tiene bobinas para ambos lados de la cabeza, se ajusta al cráneo debido a que tiene un brazo que permite la rotación del caso al cual está conectado. Y por último un gorro, con el fin de ser preciso cuando se posiciona la bobina.

Imagen 4 Componentes principales dTMS (BrainsWay, 2017)



## 2.5 Aplicaciones clínicas del TMS

Se han investigado diversos padecimientos donde esta técnica es útil para el alivio de los síntomas, dentro de las patologías a tratar se encuentran diversas enfermedades neurológicas como el Parkinson, rehabilitación en casos de evento cerebrovascular, epilepsia, esclerosis múltiple, migraña, esclerosis lateral amiotrófica, en pediatría su uso ha estado dirigido a TDAH, autismo, tartamudez, y por parte de psiquiatría en trastorno depresivo mayor, TAB, TEPT, TOC, abuso de sustancias y esquizofrenia. (Malavera, 2014).

### CAPÍTULO III: DELIMITACION Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 3.1 Justificación

Como se evidenció anteriormente en la literatura, existe una creciente importancia de abordar adecuadamente el Trastorno Obsesivo Compulsivo, al ser una enfermedad que afecta millones de personas en todo el mundo, y que a pesar de los avances terapéuticos muchos de los pacientes continúan sin responder al tratamiento o bien presentan múltiples efectos secundarios, con esto, afectando su calidad de vida. Por lo que al surgir el dTMS como una opción terapéutica prometedora para el TOC, principalmente en pacientes refractarios, ofreciendo además una buena tolerabilidad y eficacia, se pretende establecer un protocolo de su uso para una posible implementación en nuestros servicios de salud mental, ya que hasta la fecha no existe aplicación en nuestro país.

Con la existencia de un protocolo y el análisis de su costo efectividad, no solo se pretende ampliar la gama terapéutica para estos pacientes, si no también implementar una base sólida para una posible futura asignación de recursos económicos para el uso de dTMS, ayudando a reducir la carga de TOC en la sociedad, y mejorando la atención brindada en el Hospital Nacional de Salud Mental.

A la fecha existe el protocolo de la Clínica de Estimulación del Hospital México del servicio de Psiquiatría, donde se establecen uso rTMS para depresión y dTMS para TOC, sin embargo no se ha establecido aún el costo efectividad de este, por lo que resulta de importancia delimitarlo para que la posible utilización posea un respaldo científico a nivel estas variables.

### 3.2 Delimitación y formulación del problema de investigación

¿Cuál es la eficacia, la relación costo/efectividad y perfil de seguridad del protocolo de dTMS en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo, y cuál es su potencial para ser implementado en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental?

### 3.3 Objetivo General

Realizar un análisis bibliográfico de la literatura científica existente para evaluar la eficacia, relación costo/efectividad y perfil de seguridad del protocolo de dTMS en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo, con el propósito de proporcionar una base de evidencia sólida que respalde su potencial implementación en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental.

### 3.3.1 Objetivos Específicos

- Realizar una revisión de la literatura científica relacionada con la estimulación magnética transcraneal profunda en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo y su eficacia según los hallazgos de los estudios identificados.
- Evaluar el perfil de seguridad de la dTMS en pacientes con TOC, identificando posibles efectos secundarios, contraindicaciones y riesgos asociados a esta terapia.
- Evidenciar la relación costo/ efectividad de la dTMS en comparación con otras terapias convencionales para el TOC, considerando costos asociados y resultados obtenidos
- Proponer recomendaciones basadas en la evidencia para la posible implementación de la dTMS en la unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental.

## CAPÍTULO IV: DISEÑO METODOLÓGICO

#### 4.1 Materiales y Métodos

Se realizará una revisión bibliográfica detallada de estudios prospectivos o retrospectivos reportados en una publicación revisada por pares, que evalúen el uso de dTMS para el tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo, en pacientes que cumplan con el diagnóstico de TOC de acuerdo con un manual diagnóstico (DSM-V o DSM-IV) y que reporten la tasa de respuesta o remisión con el tratamiento definida con una escala de medición (YBOCS), así como estudios que realicen un análisis del perfil de costo efectividad de de dTMS.

##### Tipo de participantes

Se incluirán pacientes adultos entre 18 y 65 años con diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo ya sea resistente al tratamiento o no. En caso de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo resistente al tratamiento se utilizará la definición de falla terapéutica con 2 antidepresivos a dosis adecuadas por un periodo de prueba lo suficientemente largo (al menos 8 semanas). Independientemente del sexo, la edad, la duración o la gravedad del trastorno, o el nivel de disfunción.

##### Tipos de intervenciones evaluadas

Se incluirán intervenciones de dTMS aplicada sobre ACC y CPFm utilizando ensayos tanto de alta como de baja frecuencia, presentando diferentes intensidades del estímulo entre 100 y 110% el RMT para definir la eficacia del procedimiento, utilizando la bobina H7 por al menos 5 semanas. La cantidad de trenes y la duración del IIT dependerá de cada estudio incluido, puede ser variable para encontrar los resultados apropiados.

##### Tipos de resultados evaluados

El resultado primario será el cambio en la puntuación de la escala de síntomas de TOC estandarizados mediante la prueba YBOCS, desde el inicio hasta el final del tratamiento. Los resultados secundarios consistirán en la proporción de pacientes que alcanzarán la remisión según la escala de YBOCS o la respuesta al final del tratamiento. También se valorará de forma adicional la tasa de recurrencia de los síntomas obsesivos y compulsivos durante el seguimiento, así como la calidad de vida, el funcionamiento, efectos adversos y perfil de costo efectividad de dTMS.

### Estrategia de búsqueda

Se realizará una búsqueda exhaustiva en la base de datos electrónica PubMed, en setiembre del año 2023 utilizando los siguientes términos: “transcranial” or “magnetic” or “stimulation” or “Deep” or “dTMS” and “Treatment” and “obsesive” and “compulsive” and “disorder”. No se utilizaron inicialmente restricciones de periodo, lenguaje, entre otras restricciones. Posteriormente se revisaron las listas de referencias de los estudios incluidos y de las revisiones sistemáticas que se encontraron en la lista inicial para encontrar estudios y revisiones que se pudieran incluir que no se encontraron en la base de datos consultada inicialmente. Por otro lado, se complementó la información utilizando el protocolo actual de rTMS del Hospital Nacional de Salud Mental.

### Criterios de inclusión

1. El estudio debe incluir la intervención sobre estimulación magnética transcraneal profunda
2. La intervención debe ser aplicada a pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo
3. La publicación debe contener aspectos sobre relación costo/efectividad del uso de dTMS en TOC
4. Estudios que incluyan un grupo de comparación, que puede ser placebo, tratamiento estándar o cualquier otra intervención relevante para el proposito de la investigación
5. Estudios que informen sobre la eficacia clínica de la dTMS, que puede incluir medidas de síntomas obsesivos y compulsivos, calidad de vida, mejoras en el funcionamiento, entre otros.
6. Información sobre eventos adversos y perfil de seguridad de la dTMS
7. Los documentos seleccionados deben estar publicados en inglés y español.

### Criterios de exclusión

1. Artículos sobre el uso de dTMS en otras patologías diferentes al TOC: debido a que se intenta homogenizar la investigación sobre la eficacia en la población específica que padezca TOC, a pesar de que existe evidencia de intervenciones de dTMS en otros trastornos mentales.
2. Estudios que utilicen una forma diferente de estimulación cerebral no relacionada con la dTMS, ya que se han realizado investigaciones sobre uso rTMS, sin embargo el enfoque de este trabajo radica sobre la eficacia de dTMS
3. Estudios en animales
4. Estudios que incluyan pacientes con trastorno por uso de sustancias o condiciones médicas inestables en los participantes
5. Investigaciones que se encuentren en otro idioma que no sea español o inglés

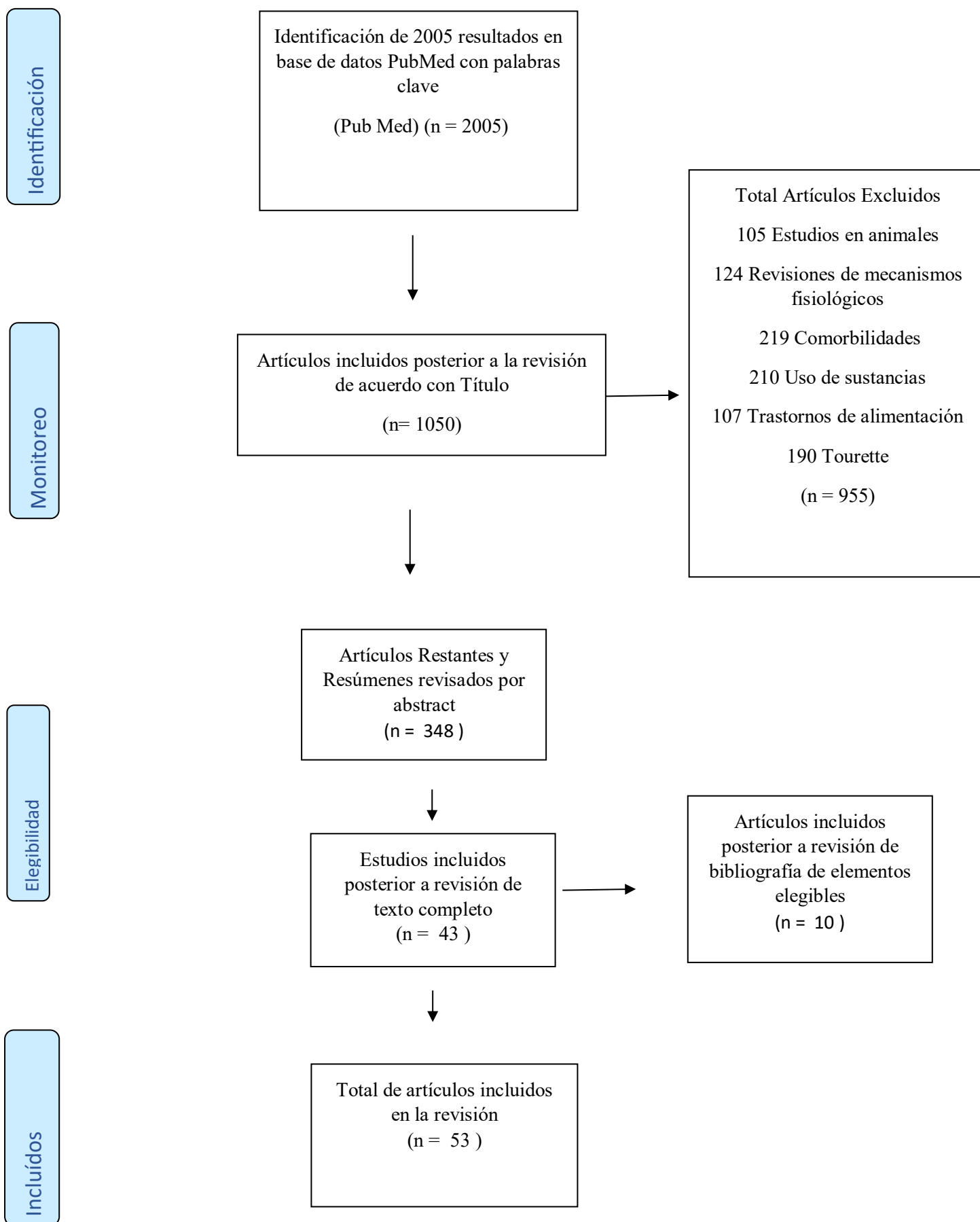
## Extracción de datos

Se realiza una extracción de datos de los estudios incluidos mediante la utilización de un formulario estandarizado, que contendrá los siguientes ítems: datos de identificación (autor, año, país, etc. ), características de los participantes (número, edad, sexo, criterios diagnósticos, etc. ) características de la intervención y del comparador (tipo, frecuencia, intensidad, duración, etc.), resultados (Medias, desviaciones estándar, tamaños de la muestra, etc.) y calidad metodológica (diseño, validez interna, validez externa, entre otros).

## Resultados de la búsqueda

De la búsqueda realizada de la base de datos de PubMed se obtuvieron 2005 artículos científicos. De estos se excluyeron 1050 artículos por no cumplir con los criterios de elegibilidad al revisar el título. Posteriormente, al realizar la revisión por resumen quedaron por revisión 348 artículos, al aplicar los criterios de exclusión. Posteriormente al realizar la revisión de texto completo de los artículos mencionados quedaron 43 artículos que cumplían satisfactoriamente con los criterios de elegibilidad. Posteriormente al realizar una revisión del listado de referencias de los 43 artículos seleccionados se obtuvo un adicional de 10 artículos, para un total de 53 artículos incluidos.

De los 53 artículos incluidos en la presente revisión, se encontraron 3 guías de manejo (incluyendo las diferentes versiones de actualización), 8 estudios prospectivos, 13 estudios retrospectivos, 5 revisiones de tema, 10 revisiones sistemáticas, 8 ensayos aleatorizados y controlados, 4 metaanálisis, 1 reporte de caso y 1 serie de caso. Las características del proceso de selección se muestran en el diagrama de flujo prisma. Además se complementó con los datos del protocolo de rTMS existente en el Hospital Nacional de Salud Mental.



## CAPÍTULO V: ANÁLISIS Y RESULTADOS

5.1 Uso y eficacia dTMS en el tratamiento de pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Como se delimitó en la información anterior el uso del rTMS es limitado debido a la profundidad cerebral que puede alcanzar, por lo que restringe su efectividad en algunas áreas cerebrales. Debido a esto se iniciaron investigaciones sobre el dTMS, que permite un alcance más profundo y con esto aumentando la probabilidad de brindar mejor respuesta terapéutica.

Se intentó probar el uso de HF o LF sobre CPFm y CCA utilizando la bobina H7, además se planteó una hipótesis de si la estimulación clínicamente beneficiosa afecta la actividad de la CCA que se demostraría como una respuesta en la ERN, brindando un biomarcador electrofisiológico potencial para el tratamiento. El experimento se realizó durante periodo 2012-2014, a 41 pacientes con TOC refractario, dentro de los criterios de inclusión: edad 18-65 años, diagnóstico actual de TOC según DSMIV, puntuación de YBOCS  $\geq 20$ , y debían encontrarse previamente con ISRS durante 8 semanas, en cuanto a los criterios exclusión: cualquier patología del eje I y presencia de un episodio depresivo actual. El estudio consistió en una fase de tratamiento de 5 semanas con las mediciones correspondientes y una fase de seguimiento al mes. Durante el procedimiento se realizaron escalas YBOCS, HAM-D y CGI-S. Aleatoriamente se asignaron los pacientes en tres grupos para recibir, estimulación 1Hz (LF), estimulación 20Hz (HF) y estimulación simulada, todos fueron tratados 5 veces por semana durante 5 semanas, y previo a cada sesión se realizó, de manera individualizada, una exposición a señales obsesivas-compulsivas. Se administraron trenes de pulsos de estimulación HF y LF al 100% y 110% del RMT de la pierna, respectivamente, Las sesiones de HF consistieron en 50 trenes de 2 s cada uno, con un intervalo entre trenes de 20 s (2000 pulsos en total), las sesiones de LF consistieron en 900 pulsos consecutivos, la estimulación simulada se realizó como se describió anteriormente para imitar cada caso según sea HF o LF. En relación con el procesamiento de los errores, el registro por medio EEG durante la realización de una tarea de interferencia de Stroop donde se tiene mayor implicación la actividad de la corteza cingulada anterior, Se analizó la amplitud de la negatividad relacionada con el error (NRE), un componente del potencial relacionado con el evento que refleja la detección y el monitoreo de los errores. En cuanto a los resultados el 43,7% del grupo HF en comparación con 7,1% grupo simulado, alcanzó criterios de respuesta (una reducción del 30% en YBOCS en relación con el valor inicial) después de 5 semanas de tratamiento, y al calcular la respuesta con un criterio más restrictivo del 35% 29,4% del grupo HF y 7,1% grupo simulado fueron respondedores. El mantenimiento de la respuesta continuó estable durante el seguimiento, primera semana 45,4% del grupo HF y 7,6% grupo simulado, al mes 44,4% del grupo de HF continuaron como respondedores y ningún paciente del grupo simulado. Respuesta similar para la CGI donde se alcanzó criterios de respuesta en 64,7% del grupo HF y 7,1% para grupo simulado, lo que se mantuvo a la semana y al mes de seguimiento. En cuando al grupo de LF se omitió en el estudio final ya que en la primera fase solo 2 de 8 pacientes mostraron mejoría y hubo limitaciones para un mayor reclutamiento de pacientes. En el análisis Stroop-

EEG hubo un aumento del ERN grupo HF y una disminución ERN grupo simulado después del tratamiento, por otra parte el efecto del tratamiento sobre ERN se correlacionó con su efecto sobre la gravedad de los síntomas en el grupo activo no así en el simulado. Durante el procedimiento no se observaron efectos adversos graves como convulsiones, los más frecuentes fueron cefalea leve durante o inmediatamente después de la estimulación. (Carmi, 2018). Por lo anterior el uso dTMS a pacientes que no respondieron a otros tratamientos es una opción viable no solo por su eficacia sino también por su seguridad, debido a que media específicamente en las zonas cerebrales CCA y CPFm las cuales como se explicó al inicio están involucradas en la fisiopatología del TOC.

Un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, donde se comparó los resultados de la dTMS dirigida a CPFm y CCA vs estimulación simulada, realizado dentro periodo 2014- 2017, la muestra fue de 100 pacientes con diagnóstico de TOC por criterios DSM- IV, una YBOCS  $\geq 20$ , edades comprendidas 22-68 años, una distribución aleatoria de dTMS activo y dTMS simulado. Se realizaron evaluaciones con escala YBOCS, HAMD de 21 ítems y CGI. El estudio constó de tres fases, la primera de selección 3 semanas, segunda fase de tratamiento de 6 semanas (que constaba de 5 semanas de tratamientos diarios 5 días a la semana y cuatro tratamientos durante la sexta semana) y una última fase de seguimiento de 4 semanas. Antes de cada tratamiento, se realizó una provocación de síntomas duración 3 a 5 minutos, fue individualizada, esto con el objetivo de activar el circuito neuronal implicado, donde se realizó primero una lista jerárquica de síntomas del que menos al que más provocaba angustia con el objetivo de lograr una puntuación auto informada de angustia entre 4 y 7 en una EVA de 1 al 10, luego de lograr esto se pidió al paciente que continúe pensando en esa obsesión específica durante el tratamiento y se recordaba una vez para mantener el estímulo. En cuanto al tratamiento con dTMS se utilizó una bobina H7 (situada a 4 cm por delante de la corteza motora del pie y se utiliza al 100% del umbral motor en reposo de la pierna y estimula la CPF medial dorsal y el CCA bilateralmente), el RMT de un participante se determinó antes del primer tratamiento y al comienzo de cada semana determinando la posición de la bobina que provocaba las contracciones involuntarias mínimas de los pies (tres de seis intentos). El grupo de tratamiento activo recibió dTMS de 20 Hz al 100% de RMT, con trenes de pulsos de 2 segundos e intervalos entre trenes de 20 segundos, para un total de 50 trenes y 2000 pulsos por sesión. El grupo de tratamiento simulado recibió tratamiento con parámetros técnicos idénticos, que indujeron sensaciones en el cuero cabelludo pero sin penetración del campo eléctrico en el cerebro, como se describió anteriormente. Ambos grupos recibieron entre 3 y 5 minutos de provocación individualizada de síntomas antes de cada tratamiento. En cuando a la respuesta se definió como completa con una reducción de  $\geq 30\%$  y parcial como una reducción de  $\geq 20\%$  en la puntuación YBOCS desde la evaluación inicial hasta la evaluación posterior al tratamiento. Los resultados del estudio fueron alentadores, se obtuvo disminución YBOCS desde el inicio hasta la semana 5

de 6,7 puntos, y 1 punto grupo control, por otra parte el grupo con tratamiento activo tuvo mayor respuesta en cuando CGI. Al mes de seguimiento la tasa de respuesta fue 45% grupo activo y 17% grupo simulado. Este estudio condujo a la aprobación de la FDA, el uso de dTMS para TOC y definió los parámetros de aplicación y características clínicas de los pacientes. (Carmi, 2019)

Según McCathern 2020, en cuanto a la selección de pacientes con TOC que se han estudiado para ser candidatos a dTMS, resalta que los estudios hasta el momento solo se han realizado en sujetos con TOC resistente al tratamiento, que han fallado a 2 o más antidepressivos, pero no se han elaborado pautas con respecto a si la dTMS es más efectiva en personas sin tratamiento previo versus resistentes al tratamiento y pacientes que han tenido o no remisión de los síntomas después de una forma diferente de terapia, y hasta el momento no hay un consenso con respecto a que pacientes son los más óptimos candidatos para la terapia, sin embargo se ha recomendado para aquellos que han fracasado a múltiples formas de tratamiento farmacológico y conductual para el TOC, pero otros investigadores plantean la hipótesis de que la terapia dTMS puede ser más efectiva cuando se realiza simultáneamente con terapia con medicamentos o TCC, aunque esto se basa en la experiencia clínica. Los estudios en niños y adolescentes son pocos, la mayoría de los resultados preliminares positivos han sido para trastornos motores y tics, con efectos graves como convulsiones muy bajo alrededor de 0,14%, efectos colaterales más frecuentes reportados cefalea leve, hallazgos similares en población adulta. Por otra parte se indica que ningún estudio ha investigado la dTMS como una opción de tratamiento de primera línea para el TOC.

En una investigación más reciente realizada por Roth 2021, donde se analizaron las tasas de respuesta después de una dosis adecuada de 29 sesiones de dTMS, para caracterizar el tiempo y el número de sesiones necesarias para alcanzar la respuesta, y se indagó sobre el patrón de resultado clínico en función del número de sesiones de tratamiento. Se recogieron datos de 167 pacientes con TOC, donde 15 recibieron protocolo de iTBS los cuales se analizaron por separado, 46 no tenían escala YBOCS después de 29 sesiones y se aplicó a 121 pacientes el protocolo HF de dTMS aprobado por la FDA, se encontró que la tasa de primera respuesta fue del 72,6 % y una tasa de respuesta sostenida mayor o igual a un mes del 52,4 %. El número de sesiones y el número de días necesarios para alcanzar la primera respuesta y una respuesta sostenida de 1 mes, se observó que la primera respuesta se logró en promedio después de 18,5 (DE = 9,4) sesiones, o 31,6 (DE = 25,2) días y el número de días necesarios para alcanzar la primera respuesta y la respuesta sostenida fue de un mes o más se produjo en promedio después de 20 (DE = 9,8) sesiones, o 32,1 (DE = 20,5) días. La mejora en la puntuación YBOCS desde el inicio fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), y hasta 40 sesiones de dTMS es evidente una reducción gradual continua en las puntuaciones YBOCS. Más allá de ese punto había muy pocos sujetos para sacar conclusiones. En general, el tratamiento

fue bien tolerado, no se informaron convulsiones ni otros eventos adversos graves, en 18 pacientes se reportó dolores de cabeza transitorios y dolor en el lugar de aplicación. (Roth, 2021). Un metanálisis que estudió ISRS para TOC evidenció que el efecto clínico de estos fármacos se manifestaba después de 10-13 semanas (Soomro, 2008). Por lo que en el análisis de Roth se demuestra que la aparición del efecto beneficioso del dTMS en comparación con la farmacoterapia es relativamente más rápida, ya que como se encontró más del 70% alcanzaron una respuesta y más del 50% lograron una respuesta sostenida de al menos un mes después de un promedio de 18-20 sesiones o bien 31-32 días. (Roth, 2021).

## 5.2 Perfil de seguridad de la estimulación magnética transcraneal profunda

Según el estudio de Carmi 2019, descrito anteriormente, en cuanto a la seguridad y tolerabilidad de dTMS la cual se evaluó por medio de signos vitales, exámenes físicos y neurológicos, pruebas de embarazo en orina, la escala de ideación suicida y exámenes cognitivos como MMSE. No se observaron diferencias notables en los signos vitales ni en los resultados de los exámenes físicos y neurológicos entre los grupos de estudio en cada uno de los momentos del estudio, los efectos adversos mayormente reportados fueron fue cefalea 37,5% del grupo activo y 35,4% grupo simulado, además se informó dolor o malestar en el lugar de la aplicación, así como contracciones musculares y mareos sin embargo su intensidad era de leve a moderada, en su mayoría se resolvieron después del tratamiento y desaparecieron una vez que el sujeto se acostumbró al tratamiento. No se realizaron pruebas audiométricas para evaluar los efectos del sonido producido por el dispositivo activo y simulado pero no hubo informes de hipoacusia por parte de los participantes. Por otra parte 1 persona refirió pensamientos suicidas después de recibir 2 tratamientos, sin embargo posteriormente refirió que estos estaban presentes antes del comienzo de las sesiones y que no lo había mencionado, por lo que no se relacionó como un efecto secundario de la terapia.

### 5.2.1 Contraindicaciones

- Objetos metálicos dentro o cerca de la cabeza: dentro de 30 cm de la bobina de tratamiento como implantes cocleares, electrodos/ estimuladores implantados, clips o espirales para aneurismas, Stents, fragmentos de bala. (FDA, 2017)
- Dispositivos estimuladores implantados en o cerca de la cabeza como estimuladores cerebrales profundos, implantes cocleares y estimuladores del nervio vago (FDA, 2017)
- No es contraindicación pero usarse con precaución en pacientes que tienen antecedentes de convulsiones o una posible alteración en el umbral convulsivo (FDA, 2017)

### 5.2.2 Consideraciones para la seguridad durante el tratamiento

Según FDA 2017, el paciente debe utilizar tapones para los oídos con una calificación de al menos 30 dB de reducción de ruido, si hay desprendimiento tapones detener procedimiento y recolocar.

La seguridad y eficacia del sistema Brainsway dTMS no se ha establecido en las siguientes poblaciones de pacientes o condiciones clínicas:

- Edad menor de 22 años y mayor de 68 años
- Trastorno grave de la personalidad (excluido el trastorno de personalidad obsesivo compulsivo)
- Plan de suicidio o intento de suicidio reciente
- Trastornos neurológicos que incluyen antecedentes de convulsiones, enfermedad cerebrovascular
- Historia de aumento de la presión intracraneal o traumatismo craneoencefálico
- Marcapasos cardíacos, desfibriladores automáticos implantables, implantes oculares, estimuladores cerebrales profundos, estimuladores del nervio vago, bombas de medicamentos implantadas o enfermedades cardíacas importantes.
- Historial de abuso de sustancias en los últimos seis meses antes del tratamiento
- Dosis altas recetadas de medicamentos antidepresivos o psicotrópicos, que se sabe que reducen el umbral de convulsiones o pacientes que toman clomipramina
- Embarazo o lactancia

### 5.2.3 Riesgos para la salud y medidas de mitigación

Según evaluaciones de la FDA, 2017:

- Convulsiones: realizar una evaluación en un contexto no clínico y realizar etiquetado
- Lesión térmica: realiza una prueba de seguridad térmica y eléctrica, analizar, verificar y validar el software, evaluación en un contexto no clínico y realizar etiquetado.
- Pérdida de audición: realizar una evaluación en un contexto no clínico y realizar etiquetado.
- Malestar en el cuero cabelludo, mareos, náuseas, dolor en el cuello o la mandíbula, dolor de cabeza: realizar etiquetado.
- Reacción adversa del tejido: evaluación de biocompatibilidad y etiquetado
- Choque eléctrico: evaluaciones de seguridad eléctrica.

## 5.3 Costo/efectividad del uso de dTMS en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo

Es necesario evaluar si el uso de la TMS es rentable, es decir, si los beneficios que aporta a los pacientes y a la sociedad superan los costes que implica. Para ello, se pueden utilizar herramientas de análisis costo-efectividad que comparan los resultados clínicos y económicos de la TMS con otras alternativas terapéuticas disponibles. Un estudio realizado 2012-2015, en adultos con TOC refractario, donde se utilizó la simulación Monte Carlo de una cohorte hipotética de 100 000 personas, para estimar los costos y la relación costo-efectividad incremental para dTMS. en relación con cada estrategia de tratamiento. Se valoró la rentabilidad y costo de siete estrategias de tratamiento para el TOC refractario dentro de las cuales se incluyeron: medicación antidepresiva, ADM + aumento de antipsicóticos, ADM + TCC, PIO, PHP y reducción de PHP a IOP. Para determinar la rentabilidad de dTMS se usaron dos enfoques: denominar el análisis en términos de dólares por unidad de cambio en la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) para cada estrategia de tratamiento, y se evaluó la rentabilidad durante los 12 meses, incluido el episodio de tratamiento. Los parámetros clave utilizados en el análisis se manejaron para calcular los costos, la efectividad y el ICER de cada estrategia de tratamiento, los resultados sugieren que la terapia combinada de ADM+ TCC es la opción más rentable, seguida de dTMS, en cuanto PHP/PIO tenían el ICER más alto, lo que indica que era la opción de tratamiento menos rentable. La ADM+TCC demuestra una relación costo-efectividad incremental de \$768 por unidad de cambio en Y-BOCS. la dTMS era más costosa que la monoterapia con ADM, pero progresivamente más efectiva (3,9 unidades de Y-BOCS por \$6425 dólares adicionales). Por lo que se concluye que si bien la dTMS es más costosa que la monoterapia con fármacos, su uso encaja entre la monoterapia y la medicación antidepresivas combinada con terapia cognitivo-conductual desde una perspectiva de costos, además es una opción de tratamiento rentable para el TOC refractario al tratamiento, particularmente cuando no hay respuesta a estrategias disponibles o bien se han presentado efectos adversos. Se recomienda realizar más investigaciones que incorporen datos naturalistas sólidos para confirmar qué lugar ocupa la dTMS en el tratamiento continuo. (Gregory, 2022).

#### 5.4 Recomendaciones para el uso del dTMS en pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo en la Unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental.

Basado en el estudio Carmi, 2019, aprobado por la FDA

#### 5.4.1 Criterios inclusión:

- Paciente con diagnóstico de TOC, con un puntaje YBOCS mayor a 20 puntos
- Encontrarse previamente con ISRS o CBT durante 8 semanas
- Respuesta limitada a tratamientos previos con ISRS.
- Sin cambios en la medicación 2 meses previo a la intervención

#### 5.4.2 Criterios de exclusión:

- No debe tener comorbilidad con otras patologías del eje I
- Sin alteración neurológica importante

#### 5.4.3 Criterios necesarios para aprobar la aplicación:

- Valoración por medicina interna de ser necesario o existan contraindicaciones potenciales
- Realizar laboratorios generales y prueba de embarazo.
- Examen físico y neurológico
- Historia clínica completa con antecedentes personales patológicos, incluyendo medicación utilizada tanto dosis como tiempo administrado, antecedentes personales no patológicos y quirúrgicos.
- Aplicar la escala de ideación suicida
- Evaluación de la escala YBOCS y CGI
- Consentimiento informado por paciente o familia o bien si ninguno de los dos escenarios es posible, realizar junta colegiada para valorar riesgo/beneficio de la aplicación

#### 5.4.4 Conductas para seguir previo a la aplicación dTMS

- Planificación de la provocación de síntomas, según Tendler, 2019:
  - Se realiza entre 3 y 5 minutos de provocación individualizada de síntomas antes de cada tratamiento

##### A. Educar al paciente

Enseñar al paciente cuál es la naturaleza del tratamiento dTMS, obsesiones y compulsiones específicas, así como la necesidad de provocación de síntomas antes del tratamiento por un técnico capacitado, y el propósito de las provocaciones es que el tratamiento sea más eficaz. Explicar el objetivo de esta provocación es lograr una puntuación de angustia subjetiva autoinformada de 4 a 7 en una escala visual analógica, deben

comprender que niveles mayores o menores de angustia no son necesariamente mejores y, por lo tanto, deberían responder con mayor precisión cuando se les pregunta sobre sus síntomas y si en algún momento se sienten demasiado angustiados o si sus obsesiones no están siendo provocadas con éxito, deben comunicarlo.

### B. Educar al personal

Así como el paciente debe comprender por qué se provocan los síntomas, el personal que aplicará el procedimiento debe instruirse, sobre la necesidad de que el paciente sienta la angustia necesaria y aunque sea incómodo de aplicar esto ayuda al paciente a largo plazo

- Orientar para que no solo se lea en voz alta las provocaciones, si no que las comprenda y las utilice como guía, se recomienda que al provocar al paciente, se debe hacer como si se estuviera conversando con el paciente, conversaciones breves puede ayudar a enganchar un diálogo para hacer que la provocación sea más natural, menos forzada y quizás más potente que si el tema de su obsesión fuera provocado directamente.
- Enseñar cómo identificar conductas de búsqueda de tranquilidad en el paciente y no permitir realizar conductas o compulsiones que reduzcan la angustia durante el proceso de provocación, es importante buscar señales verbales y del lenguaje corporal que indiquen angustia como, la falta de contacto visual, apretar los puños, tensión o rigidez muscular, moverse inquieto, cambiar el tema de conversación, rascarse la piel y movimientos continuos de las manos.
- La persona que realiza la provocación debe ser flexible y solidario (aunque no tranquilizador) si la provocación dura más de lo previsto, y debe continuar desde una perspectiva diferente, como la siguiente provocación o emparejar provocaciones internas y externas. A medida que el TOC del paciente mejora a lo largo del tratamiento, puede resultar cada vez más difícil provocar un nivel adecuado de angustia tras una provocación. Es posible que también demore mucho más si el paciente evita significativamente y/o tiene poca percepción.

Diseño de provocación paso a paso, según Tandler, 2019:

- Duración de la sesión aproximadamente 90 minutos
- El evaluador se reúne con el paciente para completar un proceso de siete pasos:

PASO 1: Completar la lista de verificación detallada de síntomas de Y-BOCS para identificar las obsesiones y compulsiones actuales

PASO 2: Crear un borrador de lista de los síntomas principales.

- Enumerar y cuantificar síntomas objetivo utilizando la VAS sus síntomas de obsesiones, compulsiones y evitación. Esta lista se utiliza posteriormente para determinar el síntoma más angustiante

PASO 3: Completar la escala de gravedad Y-BOCS que evalúa la gravedad de los síntomas del TOC durante la última semana

PASO 4: Establecer una jerarquía de síntomas a partir de la lista preliminar, de modo que se seleccionen los síntomas objetivo más destacados para crear provocaciones que provoquen niveles moderados de angustia.

PASO 5: Desarrollar provocaciones internas basadas en los síntomas de mayor rango de la jerarquía.

- Estas provocaciones internas son preguntas que invitan a la reflexión y que están relacionadas con las obsesiones primarias.
- El propósito es generar una sensación de duda o crear incertidumbre con respecto a la obsesión específica del sujeto, aumentando así el nivel de angustia del sujeto.

Las provocaciones internas deben enumerarse de menor a mayor severidad angustiosa y se debe evitar que el paciente realice compulsiones u otras conductas de seguridad hasta que se complete la sesión

PASO 6: Desarrollar provocaciones externas clasificadas de menos a más angustiosas.

• Las provocaciones externas se utilizan típicamente después de que las provocaciones internas se le solicita que inicien una compulsión y se interviene para que no la completen. Ante la provocación externa pregunta al paciente: ¿Cuánto te molesta que....?

PASO 7: El médico debe revisar con el técnico la naturaleza del TOC específico del paciente.

- Si el técnico comprende el razonamiento detrás del proceso de pensamiento del paciente, puede provocar el síntoma utilizando provocaciones internas y externas como guía.
- Se debe recordar a los técnicos que instruyan a los pacientes para que no intenten reducir sus dudas ni realicen compulsiones o conductas evitativas durante el proceso de provocación.

Los técnicos no deberían ofrecer tranquilidad, sino más bien mantener la provocación cuando el paciente busque tranquilidad.

Se recomienda: Comenzar con la primera provocación menos angustiante en la lista

Que hacer si el paciente se encuentra muy angustiado?

Si el paciente está muy angustiado VAS mayor a 7 se puede: dar un poco de para que se calme o conversarle sobre un tema diferente.

- El paciente debe utilizar tapones para los oídos con una calificación de al menos 30 dB de reducción de ruido
- Antes del tratamiento, se determinar la posición de la corteza motora tibial y el umbral motor individual:
  - Cuando la bobina H7 se coloca 4 cm por delante de la corteza motora del pie y se utiliza al 100% del umbral motor en reposo de la pierna (RMT) y estimula la CPF medial dorsal y el CCA bilateralmente.
  - Se detecta un umbral mínimo cuando se observa una contracción observable en cualquiera de las piernas en reposo.
  - Durante el procedimiento RMT, cuando se localiza el lugar óptimo en el cuero cabelludo para la estimulación de la corteza motora y se definió un umbral motor en reposo. El RMT del paciente se debe determinar antes del primer tratamiento y al comienzo de cada semana determinando la posición de la bobina que provocaba las contracciones involuntarias mínimas de los pies (tres de seis intentos)
  - La potencia de salida para el tratamiento dTMS se determina en relación con el umbral motor individual encontrado para el paciente.

## 5.5 Parámetros de aplicación dTMS

- El dTMS se aplica a una frecuencia de 20 Hz al 100% de RMT, con trenes de pulsos de 2 segundos e intervalos entre trenes de 20 segundos, para un total de 50 trenes y 2000 pulsos por sesión.

### 5.6 Duración de cada sesión

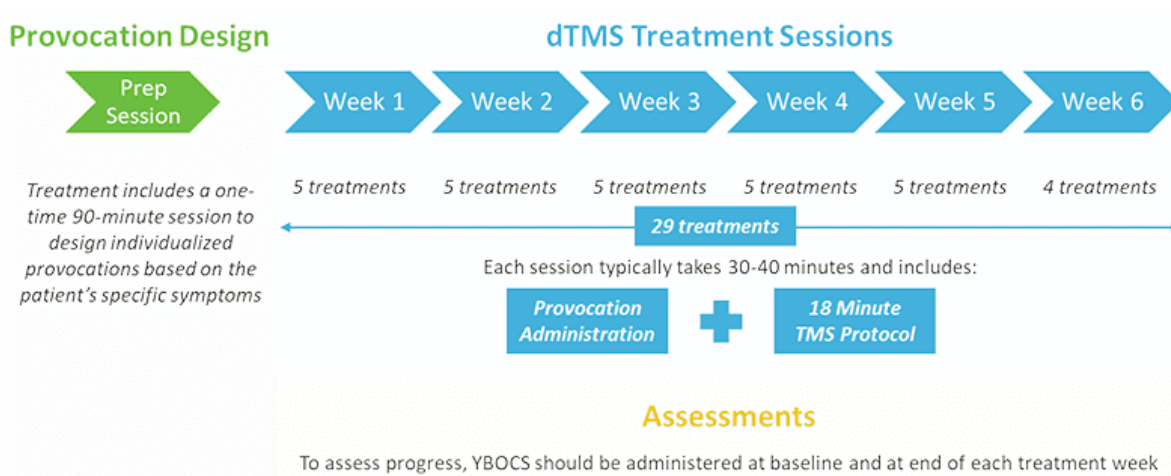
- Se estimula CPF dorso medial por 20 minutos, 5 veces por semana, durante un período de 5 a 6 semanas

La duración dTMS en TOC es variable:

- Aproximadamente 3-6 semanas
- Diarios (cinco veces por semana)
- Duración aprox 20min.

Según la evidencia, Carmi 2019, se recomienda un total de 29 sesiones de dTMS, de la primera a la quinta semana se realizan 5 y en la última semana 4. (ver imagen 5)

Imagen 5 Protocolo de tratamiento del TOC con dTMS (Brainsway, 2017)



### 5.7 Criterios de respuesta

- Respuesta completa con una reducción de  $\geq 30\%$  desde la evaluación inicial hasta la evaluación posterior al tratamiento.
- Respuesta parcial como una reducción de  $\geq 20\%$  en la puntuación YBOCS desde la evaluación inicial hasta la evaluación posterior al tratamiento.
- Se espera que en promedio que haya al menos de un 6-9 de disminución en la puntuación YBOCS

## 5.8 Cuidado posterior a la aplicación de dTMS

- A. Sala de observación: mantener a los pacientes unos minutos posteriores a la terapia para observar por posibles efectos secundarios entre los más comunes: cefalea, mareos, náuseas o dolor en la zona de aplicación. Se pueden tratar con medicación convencional.

## 5.9 Seguimientos de control

Al finalizar el total de las sesiones de dTMS, se recomienda, basado en el estudio Carmi, 2019, un control de los pacientes:

- Primer mes: basándose en la escala de YBOCS, lo esperable sería que alrededor de un 45% continuaran presentando una respuesta.

## CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

En cuanto a la respuesta de la pregunta de investigación en el estudio realizado por Carmi, 2018, evidenció que la eficacia del dTMS aplicada a la CPFm y CCA utilizando la bobina H7, en 41 pacientes con TOC, fue más del 40% de los pacientes sometidos con HF de dTMS, con una respuesta demostrada en una reducción del 30% en YBOCS en relación con el valor inicial, después de 5 semanas de tratamiento, la cual se mantuvo en la primera semana de seguimiento, comparado con el grupo control, posteriormente Carmi, 2019 en un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con una muestra más amplia de 100 pacientes con TOC, donde se comparó los resultados de la dTMS dirigida a CPFm y CCA vs estimulación simulada, probó que el uso de dTMS de 20 Hz al 100% de RMT, con trenes de pulsos de 2 segundos e intervalos entre trenes de 20 segundos, para un total de 50 trenes y 2000 pulsos por sesión, provocó en el grupo activo obtuvo una disminución YBOCS desde el inicio hasta la semana 5 de 6,7 puntos, y al mes de seguimiento la tasa de respuesta fue 45% en el grupo activo, lo cual demuestra que el uso de esta dTMS es eficaz en los pacientes con TOC en casi la mitad de los sujetos sometidos a este tipo de terapia.

Por otra parte la relación costo/efectividad del dTMS comparada con otras terapias resultó más costosa pero progresivamente más efectiva que el uso de antidepresivo en monoterapia, y que la combinación de ADM+ TCC, por lo que se concluye que dTMS sigue siendo una alternativa terapéutica cuando no hay acceso a TCC para aumentar efectos de la farmacoterapia o bien se han presentado alta frecuencia de efectos secundarios medicamentosos. (Gregory, 2022).

Se demostró que la dTMS es segura ya que no es invasiva, y en los estudios mencionados no se produjeron mayores efectos secundarios que pusieran en riesgo la vida del paciente, sin embargo existen varias contraindicaciones que se deben tener en cuenta a la hora de brindar la terapia, así como diversas poblaciones donde aún no se ha establecido el perfil de seguridad por lo que se deben ampliar estudios en estas, es importante actuar mediante las medidas de mitigación mencionadas cuando se detecta algún riesgo para la salud, para así aumentar la seguridad de su uso en los pacientes que presenten estas características.

Dentro de las limitaciones encontradas, primero está que en la mayoría los estudios realizados las muestras de pacientes estudiados son pequeñas lo que hace difícil generalizar los resultados, además que en cuanto a las investigaciones realizadas sobre costo/efectividad son muy pocas lo que es necesario más investigación sobre esta área para poder realizar un análisis comparativo más amplio.

Con respecto a las recomendaciones para una posible implementación de la dTMS en la unidad de Servicios Especiales del Hospital Nacional de Salud Mental, se concluye que el hospital podría implementar este tipo de terapia sin embargo es necesario capacitación del personal de salud y técnico, ya que podría beneficiar a un porcentaje de la población con TOC que a pesar de la terapia convencional continúa con sintomatología

significativa, impactando negativamente en su calidad de vida, y el poder brindar otra opción terapéutica puede ayudar a mejorar su angustia y posiblemente la necesidad de hospitalización en muchos casos.

Para futuras investigaciones se recomienda ahondar sobre la cantidad de pacientes que actualmente no responden al tratamiento farmacológico y psicoterapéutico para el TOC, y sobre eso estudiar el costo en los servicios de salud que esto genera, y si la aplicación de dTMS en estos casos podría beneficiar a disminuir los gastos. Además de valorar cuales pacientes presentan múltiples efectos secundarios medicamentosos impactando en su calidad de vida y como el dTMS puede mejorar esto, por sus limitados efectos adversos, mejorando la eficacia de los servicios de salud.

1. Abelson, J. L., Curtis, G. C., Sagher, O., Albucher, R. C., Harrigan, M., Taylor, S. F., ... Giordani, B. (2005). *Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry, 57*(5), 510–516.
2. Acevedo, N., Bosanac, P., Pikoos, T., Rossell, S., & Castle, D. (2021). Therapeutic Neurostimulation in Obsessive-Compulsive and Related Disorders: A Systematic Review. *Brain sciences, 11*(7), 948.
3. Albert, U., Aguglia, E., Maina, G., & Bogetto, F. (2002). Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *The Journal of clinical psychiatry, 63*(11), 1004–1009.
4. American Psychiatric Association. (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®: Spanish Edition of the Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5®*. American Psychiatric Pub.
5. Andrade, C., Arumugham, S. S., & Thirthalli, J. (2016). *Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. Psychiatric Clinics of North America, 39*(3), 513–530.
6. Arroyo Delgado, C. (2017). Eficacia de la estimulación magnética transcraneal en el Trastorno Obsesivo Compulsivo: Revisión sistemática.
7. Bados López, A., & García Grau, E. (2011). Técnicas de exposición.
8. Burguiere E, Monteiro P, Feng G y Graybiel AM La estimulación optogenética de la vía orbitofronto-estriatal lateral suprime las conductas compulsivas . *Ciencia 340* , 1243-1246 (2013)
9. Brainsway Ltd. (2017, 29 septiembre). *DE NOVO CLASSIFICATION REQUEST FOR BRAINSWAY DEEP TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION SYSTEM*. Recuperado 9 de septiembre de 2023, de [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/DEN170078.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN170078.pdf)
10. Carmi, L., Alyagon, U., Barnea-Ygael, N., Zohar, J., Dar, R., & Zangen, A. (2018). Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain stimulation, 11*(1), 158-165.>
11. Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., Hollander, E., Blumberger, D. M., Daskalakis, J., ... & Zohar, J. (2019). Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry, 176*(11), 931-938.
12. Delgado Baquero, Y., Crespo Hervás, D., Cisneros, S., & López Ibor Aliño, J. J. (2002). Estimulación magnética transcraneal. Estudios clínicos en Psiquiatría: indicaciones terapéuticas. *Actas esp. psiquiatr, 120*-128.
13. Denys, D., van der Wee, N., van Megen, H. J., & Westenberg, H. G. (2003). A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology, 23*(6), 568–575.
14. Erzegovesi, S., Guglielmo, E., Siliprandi, F., & Bellodi, L. (2005). Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 15*(1), 69–74.
15. *Estimulación magnética transcraneal profunda en procesos psiquiátricos y neurológicos | Neuro Cavis*. (2023). Neuro Cavis
16. Fariba, K., & Gupta, V. (2020). Deep Brain Stimulation.
17. Fitzsimmons, S. M. D. D., van der Werf, Y. D., van Campen, A. D., Arns, M., Sack, A. T., Hoogendoorn, A. W., other members of the TETRO Consortium, & van den Heuvel, O. A. (2022). Repetitive transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and pairwise/network meta-analysis. *Journal of affective disorders, 302*, 302–312.
18. Foa, E. B., Liebowitz, M. R., Kozak, M. J., Davies, S., Campeas, R., Franklin, M. E., ... & Tu, X. (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of psychiatry, 162*(1), 151-161.

19. Franz, A. P., Paim, M., Araújo, R. M. D., Rosa, V. D. O., Barbosa, Í. M., Blaya, C., & Ferrão, Y. A. (2013). Treating refractory obsessive-compulsive disorder: what to do when conventional treatment fails?. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 35, 24-35.
20. Gadot, R., Najera, R., Hirani, S., Anand, A., Storch, E., Goodman, W., Shofty, B. & Sheth, S. (2022). Efficacy of deep brain stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: systematic review and meta-analysis. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 93, 1166-1173. Doi: 10.1136/jnnp-2021-328738.
21. Goodman, W. K. (1989). *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1006.
22. Gregory, S. T., Goodman, W. K., Kay, B., Riemann, B., & Storch, E. A. (2022). Cost-effectiveness analysis of deep transcranial magnetic stimulation relative to evidence-based strategies for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 146, 50-54.
23. Hesse, S., Müller, U., Lincke, T., Barthel, H., Villmann, T., Angermeyer, M. C., ... & Stengler-Wenzke, K. (2005). Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 140(1), 63-72.
24. Hollander, E., Friedberg, J., Wasserman, S., Allen, A., Birnbaum, M., & Koran, L. M. (2003). Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(5), 546-550.
25. Ibricu, M.A., & Morales, G.. (2009). Estimulación magnética transcraneal. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(Supl. 3), 105-113.
26. Jenike, M. A., Baer, L., Minichiello, W. E., Rauch, S. L., & Buttolph, M. L. (1997). Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*, 154(9), 1261-1264.
27. John Cottone. (2023). What is deep TMS (DTMS)? How it works, cost, & what to expect.
28. Koran, L. M., Gamel, N. N., Choung, H. W., Smith, E. H., & Aboujaoude, E. N. (2005). Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(4), 515-520.
29. Kühne, F., Ay, D. S., Marschner, L., & Weck, F. (2020). *The heterogeneous course of OCD – A scoping review on the variety of definitions*. *Psychiatry Research*, 285, 112821.
30. Leon-Sarmiento, F. E., Granadillo, E., & Bayona, E. A. (2013). Presente y futuro de la estimulación magnética transcraneal. *Investigación Clínica*, 54(1), 74-89.
31. Liang, K., Li, H., Bu, X., Li, X., Cao, L., Liu, J., ... & Huang, X. (2021). Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Translational psychiatry*, 11(1), 332
32. Lusicic, A., Schruers, K. R., Pallanti, S., & Castle, D. J. (2018). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1721-1736.
33. Malavera, M., Silva, F., García, R., Rueda, L., & Carrillo, S. (2014). *Fundamentos y aplicaciones clínicas de la estimulación magnética transcraneal en neuropsiquiatría*. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 43(1), 32-39.
34. Maynard Gamboa, N., & Henríquez Varela, F. ARTÍCULO ORIGINAL: ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL E ICTUS: REVISIÓN DE TEMA Y EXPERIENCIA EN COSTA RICA (SERIE DE CASOS DEL 2009-2013). *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD Vol. 4 Núm. 2 2014*.
35. McCathern, A. G., Mathai, D. S., Cho, R. Y., Goodman, W. K., & Storch, E. A. (2020). Deep transcranial magnetic stimulation for obsessive compulsive disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 20(10), 1029-1036.
36. Menchon, J. M., Bobes, J., Alamo, C., Alonso, P., García-Portilla, M. P., Ibáñez, Á., ... & Saiz-Ruiz, J. (2019). Tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo en adultos: una guía

- de práctica clínica basada en el método ADAPTE. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 12(2), 77-91
37. Montoya A, Weiss AP, Price BH, Cassem EH, Dougherty DD, Nierenberg AA, Rauch SL, Cosgrove GR: Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease. *Neurosurgery* 2002; 50:1043–1049
  38. Muscatello, M. R., Bruno, A., Pandolfo, G., Micò, U., Scimeca, G., Romeo, V. M., Santoro, V., Settineri, S., Spina, E., & Zoccali, R. A. (2011). Effect of aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors or clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(2), 174–179.
  39. Mussa, A. (2008). Estrategias terapéuticas para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo refractario al tratamiento. *Vertex rev. argent. psiquiatr*, 19 (6), 143-155.
  40. Nuttin, B. J., Gabriels, L., Kuyck, K. van, & Cosyns, P. (2003). *Electrical stimulation of the anterior limbs of the internal capsules in patients with severe obsessive-compulsive disorder: anecdotal reports. Neurosurgery Clinics of North America*, 14(2), 267–274.
  41. *Obsessive-compulsive disorder: Evidence Update September 2013*. (2013). National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
  42. Oliver, B., Gascón, J., Aparicio, A., Ayats, E., Rodríguez, R., Maestro de León, J. L., ... Soler, P. A. (2003). Bilateral Anterior Capsulotomy for Refractory Obsessive-Compulsive Disorders. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 81(1-4), 90–95.
  43. Okun, M. S., & Zeilman, P. R. (2014). *Parkinson's Disease: Deep Brain Stimulation a Practical Guide for Patients and Families*. National Parkinson Foundation, Incorporated.
  44. Pallanti, S., Quercioli, L., & Bruscoli, M. (2004). Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(10), 1394–1399
  45. Roth, Y., Barnea-Ygael, N., Carmi, L., Storch, E. A., Tendler, A., & Zangen, A. (2020). Deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder is efficacious even in patients who failed multiple medications and CBT. *Psychiatry Research*, 290, 113179.
  46. Roth, Y., Tendler, A., Arıkan, M. K., Vidrine, R., Kent, D., Muir, O., ... & Zangen, A. (2021). Real-world efficacy of deep TMS for obsessive-compulsive disorder: post-marketing data collected from twenty-two clinical sites. *Journal of psychiatric research*, 137, 667-672
  47. Ruffini, C., Locatelli, M., Lucca, A., Benedetti, F., Insacco, C., & Smeraldi, E. (2009). Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 11(5), 226–230.
  48. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT y Kessler RC La epidemiología del trastorno obsesivo-compulsivo en la replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad . *Mol. Psiquiatría* 15 , 53–63 (2008).
  49. Salazar-Castillo, Damaris; Riofrio-Peña, Karina; Solórzano-Bernita, Rosa; Mercado-González, Andrés. (2023). Eficacia de la estimulación magnética transcraneal en el manejo del trastorno obsesivo compulsivo refractario al tratamiento convencional. *MQRInvestigar*, 7(3), 2323-2346.
  50. Seibell, P. J., & Hollander, E. (2014). Management of obsessive-compulsive disorder. *F1000prime reports*, 6, 68.
  51. Singh, A., & Kar, S. K. (2017). How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 15(3), 210–221.
  52. Soomro, G. M., Altman, D. G., Rajagopal, S., & Browne, M. O. (2008). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
  53. Stein, D. J., Costa, D. L. C., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y. C. J., Shavitt, R. G., van den Heuvel, O. A., & Simpson, H. B. (2019). Obsessive-compulsive disorder. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 52.

54. Tandler, A., Barnea Ygael, N., Roth, Y., & Zangen, A. (2016). Deep transcranial magnetic stimulation (dTMS)–beyond depression. *Expert review of medical devices*, 13(10), 987-1000.
55. Tandler, A., & Sisko, E. (2018). TMS for OCD. InTech. doi: 10.5772/intechopen.73594
56. Tandler, A., Sisko, E., Barnea-Ygael, N., Zangen, A., & Storch, E. A. (2019). A method to provoke obsessive compulsive symptoms for basic research and clinical interventions. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 814.
57. Vellosillo, P. S., & Vicario, A. F.-C. (2015). *Trastorno obsesivo compulsivo. Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(84), 5008–5014.
58. Yacila, G. A., Cook-del Aguila, L., Sanchez-Castro, A. E., Reyes-Bossio, M., & A Tejada, R. (2016). Traducción y adaptación cultural del Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) para trastornos obsesivos compulsivos. *Acta Médica Peruana*, 33(3), 253-255.
59. Yu, L., Li, Y., Yan, J., Wen, F., Wang, F., Liu, J., Cui, Y., & Li, Y. (2022). Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder and Tic Disorder: A Quick Review. *Journal of integrative neuroscience*, 21(6), 172.

## ANEXOS

## Anexo 1 Criterios diagnósticos DSM-V: Trastorno obsesivo compulsivo (APA, 2014).

<p>A. Presencia de obsesiones, compulsiones o ambas:</p> <p>Las obsesiones se definen por (1) y (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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).</li> </ol> <p>Las compulsiones se definen por (1) y (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comportamientos (p. ej., lavarse las manos, ordenar, comprobar las cosas) o actos mentales (p. ej., rezar, contar, repetir palabras en silencio) repetitivos que el sujeto realiza como respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que ha de aplicar de manera rígida.</li> <li>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.</li> </ol>
<p>B. Las obsesiones o compulsiones requieren mucho tiempo (p. ej., ocupan más de una hora diaria) o causan malestar clínicamente</p>
<p>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.</p> <p>D. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental</p>
<p><i>Especificar si:</i></p> <p><b>Con introspección buena o aceptable:</b> El sujeto reconoce que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son clara o probablemente no ciertas o que pueden ser ciertas o no.</p> <p><b>Con poca introspección:</b> El sujeto reconoce que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son clara o probablemente no ciertas o que pueden ser ciertas o no.</p> <p><b>Con ausencia de introspección/con creencias delirantes:</b> El sujeto está completamente convencido de que las creencias del trastorno obsesivo-compulsivo son ciertas.</p> <p><i>Especificar si:</i></p> <p>El sujeto tiene una historia reciente o antigua de un trastorno de tics.</p>

## Anexo 2 Escala de Yale-Brown para TOC (YBOCS) (Yacila, 2016)

<p>1. TIEMPO OCUPADO POR PENSAMIENTOS OBSESIVOS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Leve, intrusión ocasional (menos de 1 hora/día)</li> <li>2. Moderada, intrusión frecuente (1 a 3 horas/día)</li> <li>3. Severa, intrusión muy frecuente (entre 3 a 8 horas día)</li> <li>4. Extrema, intrusión casi constante (más de 8 horas/día)</li> </ol>	<p>2. INTERFERENCIA DEBIDA A PENSAMIENTOS OBSESIVOS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Leve, pequeña interferencia con las actividades sociales o escolares, pero el rendimiento general no está comprometido.</li> <li>2. Moderado, interferencia definitiva con el rendimiento social o escolar, pero aún manejable.</li> <li>3. Severo, causa deterioro sustancial del rendimiento escolar y social.</li> <li>4. Extrema, incapacitante</li> </ol>
<p>3. MALESTAR ASOCIADO CON LOS PENSAMIENTOS OBSESIVOS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Leve, infrecuente y no muy perturbador</li> <li>2. Moderado, frecuente y perturbador, pero aún manejable</li> <li>3. Severo, muy frecuente y perturbador</li> <li>4. Extremo, malestar casi constante e incapacitante.</li> </ol>	<p>4. RESISTENCIA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Hace un esfuerzo para resistir, o los síntomas son tan mínimos que no necesita resistir activamente.</li> <li>1. Trata de resistir la mayor parte del tiempo.</li> <li>2. Hace algún esfuerzo por resistir.</li> <li>3. Se rinde a las obsesiones sin esfuerzo por controlarlas, pero con alguna renuencia.</li> <li>4. Se rinde completa y gustosamente a las obsesiones.</li> </ol>
<p>5. GRADO DE CONTROL SOBRE LOS PENSAMIENTOS OBSESIVOS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Completo control</li> <li>1. Mucho control, usualmente capaz de detener o desviar las obsesiones con algún esfuerzo y concentración.</li> <li>2. Control moderado, algunas veces capaz de detener o desviar las obsesiones.</li> <li>3. Poco control, rara vez tiene éxito en detener las obsesiones, sólo puede desviar la atención con dificultad.</li> <li>4. Ningún control, las obsesiones se experimentan como algo completamente involuntario, rara vez es capaz de desviar, aunque sea momentáneamente, los pensamientos.</li> </ol>	<p>6. TIEMPO INVERTIDO EN REALIZAR CONDUCTAS COMPULSIVAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Nada</li> <li>1. Leve, gasta menos de 1 hora/día realizando compulsiones, o presencia ocasional de la conducta compulsiva.</li> <li>2. Moderado, gasta de 1 a 3 horas/día realizando compulsiones, o realiza frecuentemente las conductas compulsivas.</li> <li>3. Severo, gasta entre 3 a 8 horas/día realizando compulsiones, o realiza conductas compulsivas muy frecuentemente.</li> <li>4. Extremo, gasta más de 8 horas/día realizando compulsiones, o las realiza casi constantemente.</li> </ol>
<p>7. INTERFERENCIA DEBIDA A CONDUCTAS COMPULSIVAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> </ol>	<p>8. MALESTAR ASOCIADO CON LAS CONDUCTAS COMPULSIVAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> </ol>

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leve, pequeña interferencia con las actividades sociales o escolares, pero el rendimiento general no está comprometido.</li> <li>2. Moderado, interferencia definitiva con el rendimiento social o escolar; pero aún manejable.</li> <li>3. Severo, causa deterioro sustancial del rendimiento escolar y social.</li> <li>4. Extrema, incapacitante</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leve, sólo ansiedad leve si las compulsiones son evitadas, o ansiedad leve mientras se realizan.</li> <li>2. Moderado, la ansiedad aumenta pero continúa siendo manejable si las compulsiones son impedidas, o la ansiedad aumenta a niveles manejables durante la realización de las compulsiones.</li> <li>3. Severo, ansiedad prominente y muy perturbadora si se interrumpen las compulsiones o durante la realización de estas.</li> <li>4. Extremo, ansiedad incapacitante frente a cualquier intervención destinada a modificar la actividad, o ansiedad incapacitante durante la realización de las compulsiones</li> </ol>
<p>2 RESISTENCIA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Hace algún esfuerzo por resistir siempre, o los síntomas son tan mínimos que no necesita resistir activamente.</li> <li>1. Trata de resistir la mayor parte del tiempo.</li> <li>2. Hace algún esfuerzo por resistir.</li> <li>3. Se rinde a la mayor parte de las compulsiones sin intentar controlarlas, pero aún con cierto grado de renuencia.</li> <li>4. Se rinde completa y gustosamente a las compulsiones.</li> </ol>	<p>10. GRADO DE CONTROL SOBRE LA CONDUCTA COMPULSIVA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Completo control</li> <li>1. Mucho control, experimenta presión para realizar la conducta, pero usualmente es capaz de ejercer control voluntario sobre éstas.</li> <li>2. Control moderado, gran presión para realizar compulsiones, tiene que realizarlas hasta completarlas y sólo puede diferirlas con dificultad.</li> <li>3. Poco control, gran impulso para realizar compulsiones, tiene que realizarlas hasta completarlas y sólo puede diferirlas con dificultad.</li> <li>4. Ningún control, el impulso por realizar las compulsiones se experimenta como algo completamente involuntario y poderoso, raramente es capaz de retrasar, aunque sea momentáneamente, las compulsiones.</li> </ol>