



ESTRATÈGIES FARMACOLÒGIQUES I NEUROMODULACIÓ EN EL TOC

Cloenda Societat Catalana de Psiquiatria i Salut Mental
Maig 2019

Eva Real

Unitat de Trastorns Obsessivo-Compulsius
Hospital Universitari de Bellvitge

Colabora Medtronic Ibérica S.A.



Dificultats en el tractament (I)

IDENTIFICACIÓ DEL TOC

Pocs pacients demanen ajuda

Manca informació
Vergonya davant els símptomes
Por a l'estigma
Baixa consciència de malaltia

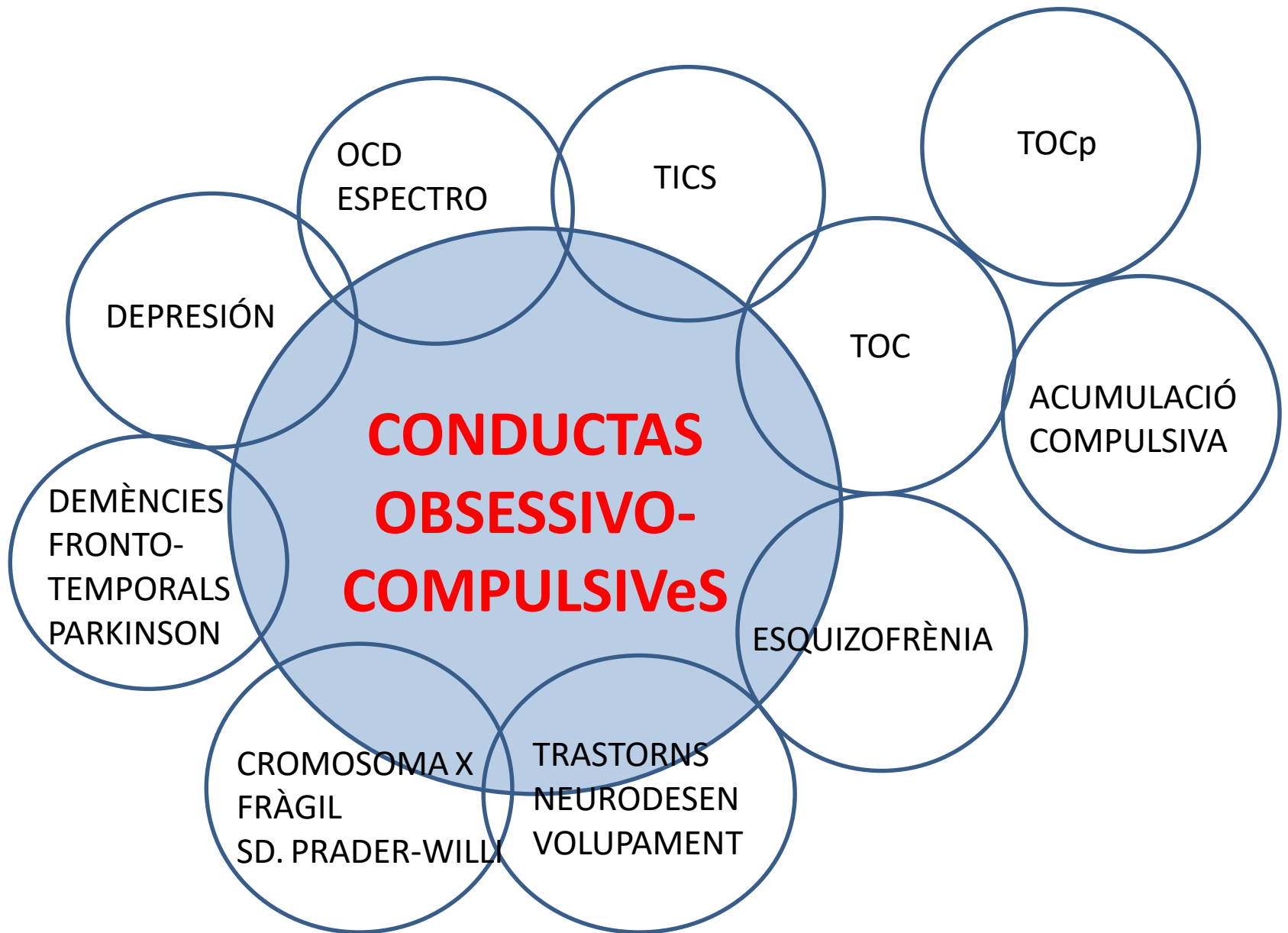
ESTUDI ECA ¹
34% refereixen símptomes a metge
20% busca ajuda en salut mental

Retràs en el diagnòstic  17 ANYS ²

PITJOR PRONÒSTIC

Comorbilitats
Diagnòstic erroni

1. Robins 1991; 2. Dell'Osso et al 2010



Dificultats en el tractament (II)

TRACTAMENT DEFICIENT

Infraestructura del servei assistencial (psicologia)

Pautes del tractament farmacològic (diagnòstic correcte, tractament incorrecte)

ESTUDI TORRES¹

<40% tractament específic x TOC
12% fàrmac basat en l'evidència

Abandonament de la medicació (43.7%)²

1. Torres 2007 2. Grant 2013

ESTRATÈGIES FARMACOLÒGIQUES

Prevalença TOC: 2-3%

Taxa resposta farmacològica: 40-60%

Resistents a terapia combinada: 36.7%

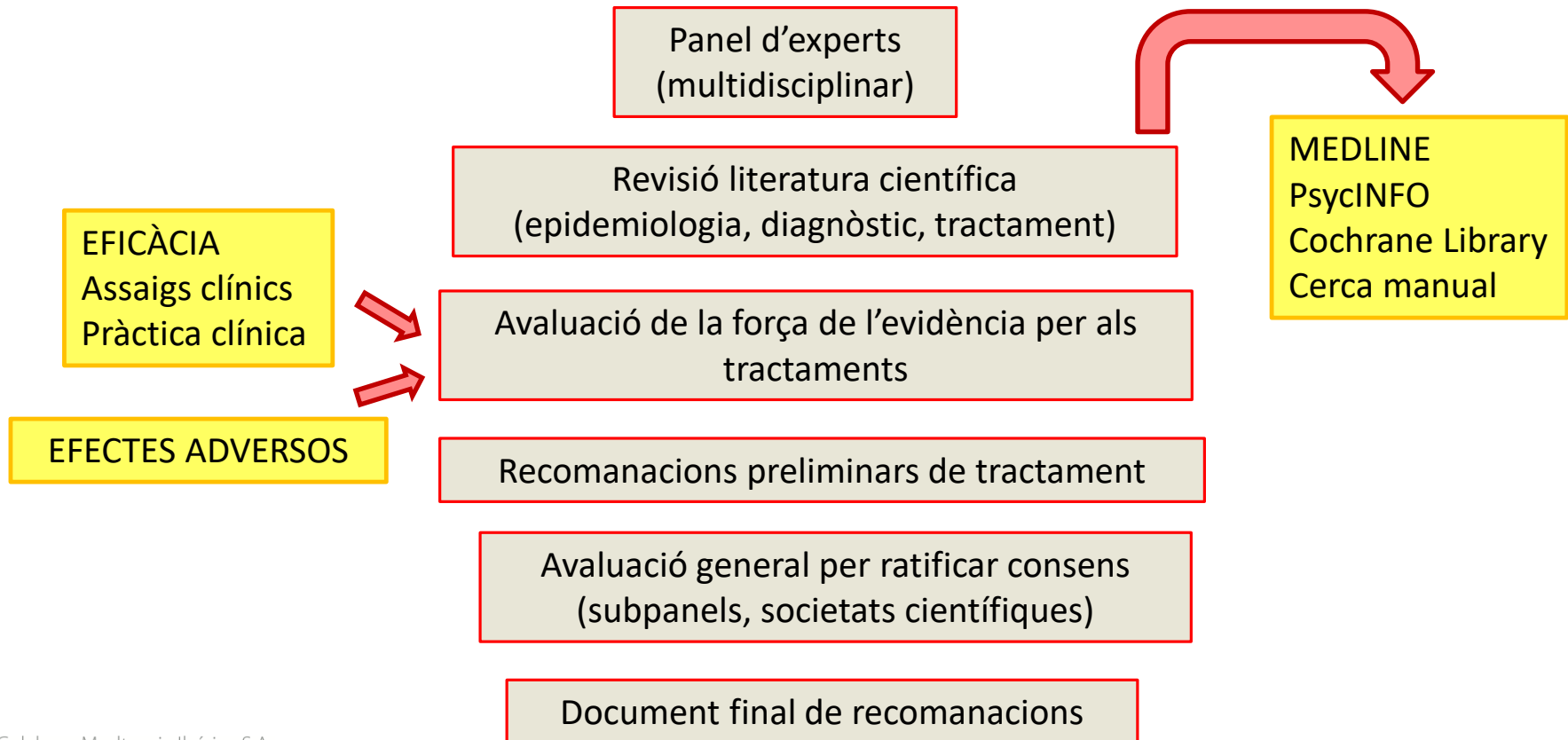
Refractaris: 10%



Tractaments del TOC basats en l'evidència (I)

GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

OBJECTIU: Recomanacions per ajudar en el diagnòstic i el tractament
INTENCIÓ: Oferir i planificar un tractament i cura d'alta qualitat al pacient



Guies de pràctica clínica del TOC

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2005 (act. 2013)
2. American Psychiatric Association (APA) 2007 (act. 2013)
3. Canadian clinical practice OCD guideline
4. British Association for Psychopharmacology OCD guideline
5. World Federation of Societies of Biological Psychiatry
6. 'A 2012 evidence based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder' (Curr Psychiatry Rep 2012)

Adaptació de guies
(ADAPTE, AGREE II)



Tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo en adultos: una guía de práctica clínica basada en el método ADAPTE (Menchón et al 2019)

Recomanacions de tractament (I)

A. TRACTAMENT AGUT

A.1. Eficàcia, seguretat, tolerabilitat

Fàrmac inicial hauria de ser un ISRS

- Similar eficàcia en estudis però diferències entre pacients
- Interaccions farmacològiques

Citalopram
Escitalopram
Fluoxetina
Fluvoxamina
Sertralina
Paroxetina

Clomipramina s'ha de considerar en cas de mala resposta/intolerància a ISRS

Caldria evitar en tractament inicial

Tricíclics
Duals (ISRN)
IMAOs
Antipsicòtics

Recomanacions de tractament (II)

A. TRACTAMENT AGUT

A.2. Teràpia

ISRS i TCC (EPR) són tractaments efectius i segurs de primera línia

TOC amb greu afectació funcional s'ha de combinar fàrmac amb TCC

En casos més lleus no hi ha recomanacions específiques sobre quina utilitzar abans. Es pot oferir TCC sola d'inici:

- en pacients no molt deprimits o ansiosos i que puguin cooperar en les exposicions
- per preferència del pacient

Recomanacions de tractament (III)

B. DURADA

Durada òptima desconeguda

Si tractament eficaç mantenir 1-2 anys abans de considerar retirada gradual


C. PREDICTORS DE RESPOSTA

Cap

Risperidona/haloperidol si hi ha o han hagut tics (algun estudi)

Recomanacions de tractament (IV)

D. MANCA DE RESPOSTA AL TRACTAMENT AGUT

Mala resposta a 1 IRS  Canvi a un altre IRS
8-12 setmanes
4-6 setmanes D máx tolerable

Maximitzar efecte IRS  Associar TCC

Mala resposta a 1 ISRS  Valorar CLM

Mala resposta a 1 ISRS/
CLM + CBT  Valorar IRS + Antipsicòtic

Aripiprazol
Risperidona
Haloperidol

IRS: ISRS o clomipramina

Recomanacions de tractament (VI)

D.1. Altres tractaments farmacològics

Olanzapina

Quetiapina

Trazodona

Pindolol

L-Triptófano

Mirtazapina

Pimozide

Antiandrògenos

Clonazepam

Inositol

Litio

Gabapentina

Lamotrigina

Carbamazepina

Buspirona

Psicoestimulantes

Fenfluramina

NEUROMODULACIÓ

Tècniques de Neuromodulació en el TOC

REVISIONS SISTEMÀTIQUES

	Mostra	Resultat	Limitacions
Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)	15 RCTs (n=483) <i>Trevizol et al 2016 (J ECT)</i>	+ active > sham	- resultats heterogenis - diferents protocols -sobre quins símptomes actua? - efectes mig/llarg plaç
Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)	12 estudis (n=77) - Case reports (8) - Open-label (3) - RCT 2 cond act (1) <i>Brunelin et al 2018 (Brain Sci)</i>	+ reducció símptomes obsessius	- diferents paràmetres estimulació - no condició sham - efectes mig/llarg plaç - efectes mig/llarg plaç
Electroconvulsive Therapy (ECT)	50 estudis (n=279) - Case reports - Case series <i>Fontenelle et al 2015 (J Clin Psych)</i>	+ 60.4% ('alguna resposta positiva') Millor quant menys tractaments previs adequats	- No RCT - OCD and 'related constructs'

NEUROMODULACIÓ

Estimulació Cerebral Profunda (DBS)

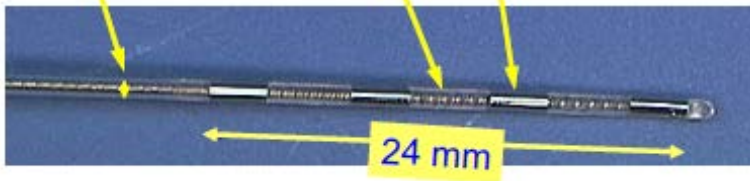


Vídeo.mov

Components del dispositiu d'ECP

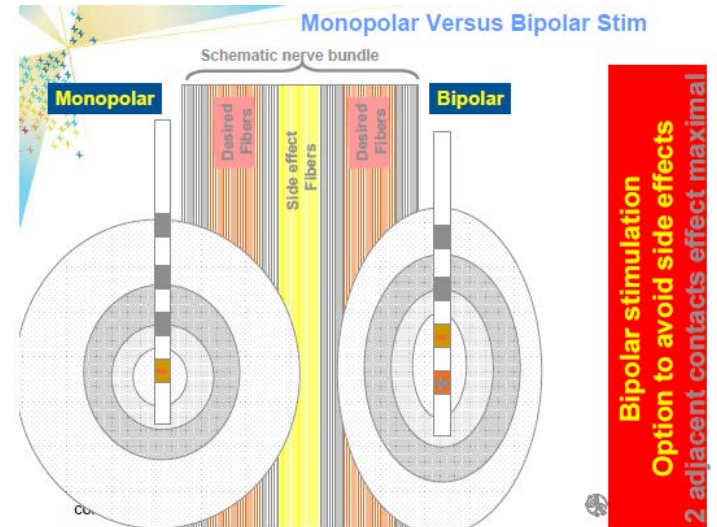
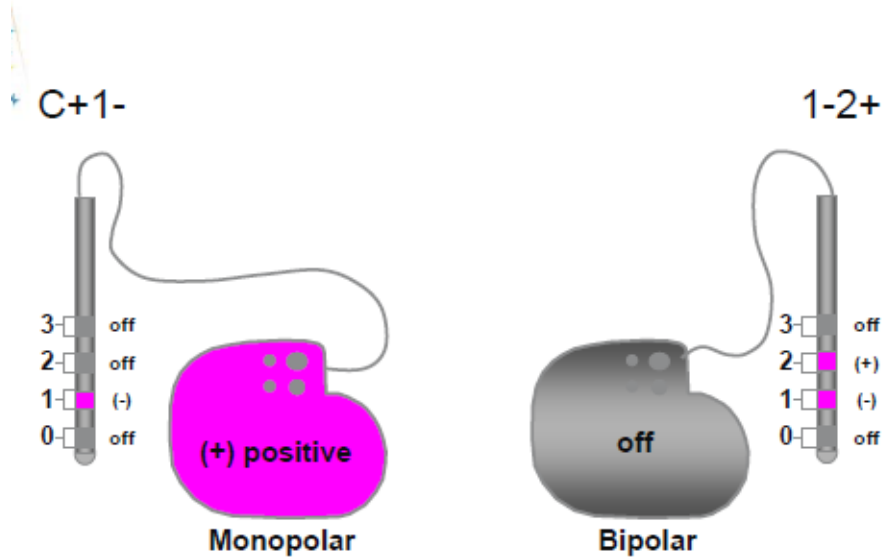
Lead

- Investigational
- Model 3391 designed to cover length of AIC with four relatively widely-spaced electrodes
 - span= 24mm long/ 4mm apart/ 3mm in length/
 - 1.27mm lead diameter



Estimulació mono i bipolar

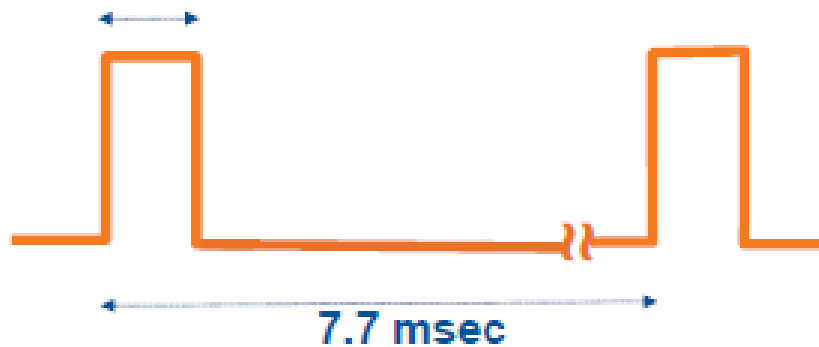
Monopolar vs. Bipolar



Paràmetres modificables amb l'ECP

Stimulation Parameters

Pulse Width
(e.g. 120 μsec)
duration of each stimulus



Amplitude
(Volts)
intensity of stimulation

Rate
(Hertz)
number of pulses
per second
(Fixed at 130Hz for RECLAIM)
1/130 ~ 7.7 msec

Avantatges i inconvenients de la cirurgia funcional

AVANTATGES

Reversible (efectes beneficiosos i indesitjables, físics i psicopatològics)

Ajustable

- Tractament modificable en CCEE
- Fàcil: controlador de la terapia N'Vision

Benefici clínic (diana, paciente)

% respondedores 59.7
% mejoría global 45.8

INCONVENIENTS

Riscs neuroquirúrgics (cirurgia mínimament invasiva)

Efectes adversos derivats de l'estimulació i de l'implant

Recanvi bateria

Elevat cost econòmic i de recursos humans

 PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response

Pino Alonso^{1,2,3,4*}, Daniel Cuadras⁵, Loes Gabriëls⁶, Damian Denys^{7,8}, Wayne Goodman⁹, Ben D. Greenberg¹⁰, Fiacro Jimenez-Ponce¹¹, Jens Kubin¹², Doris Lenartz³, Luc Mallet¹³, Bart Nuttin¹⁴, Eva Real^{15,16}, Cinto Segalas^{1,2,3}, Rick Schuurman¹⁷, Sophie Tezenas du Montcel^{16,17}, Jose M. Menchon^{1,3,4}

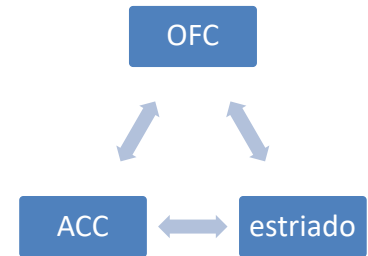
Alonso *et al* 2015

Mecanisme acció i dianes de la ECP en el TOC

MECANISME

Desconegut

Modulació activitat anormal y connectivitat sinàptica en circuits que impliquen la participació de



DIANES

ALIC (*anterior limb of the internal capsule*)

VC/VS (*ventral capsule/ventral striatum*)

NA (*nucleus accumbens*)

VC (*ventral caudate*)

BN (*bed nucleus stria terminalis*)

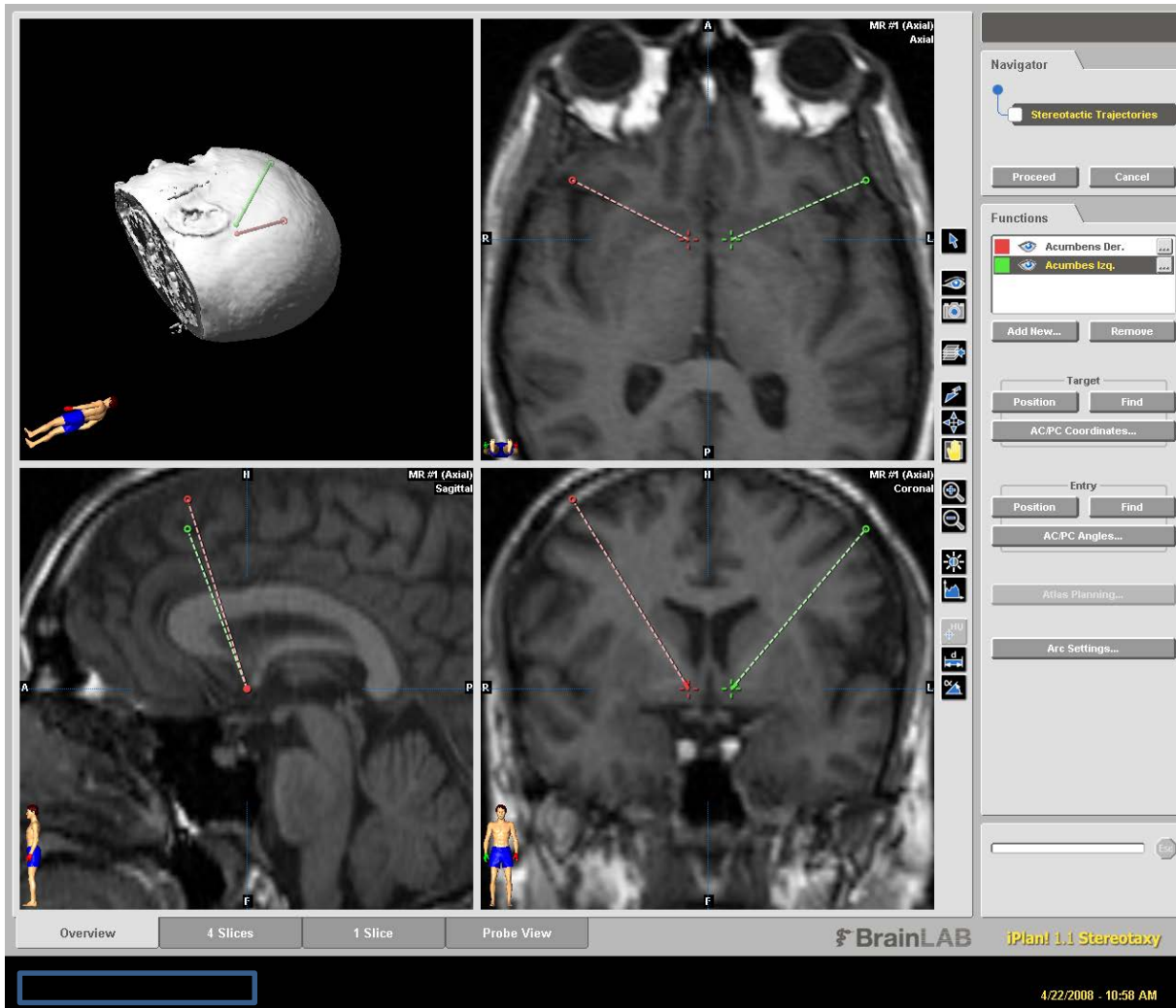
STN (*subthalamic nucleus*)

ITP (*inferior thalamic peduncle*)

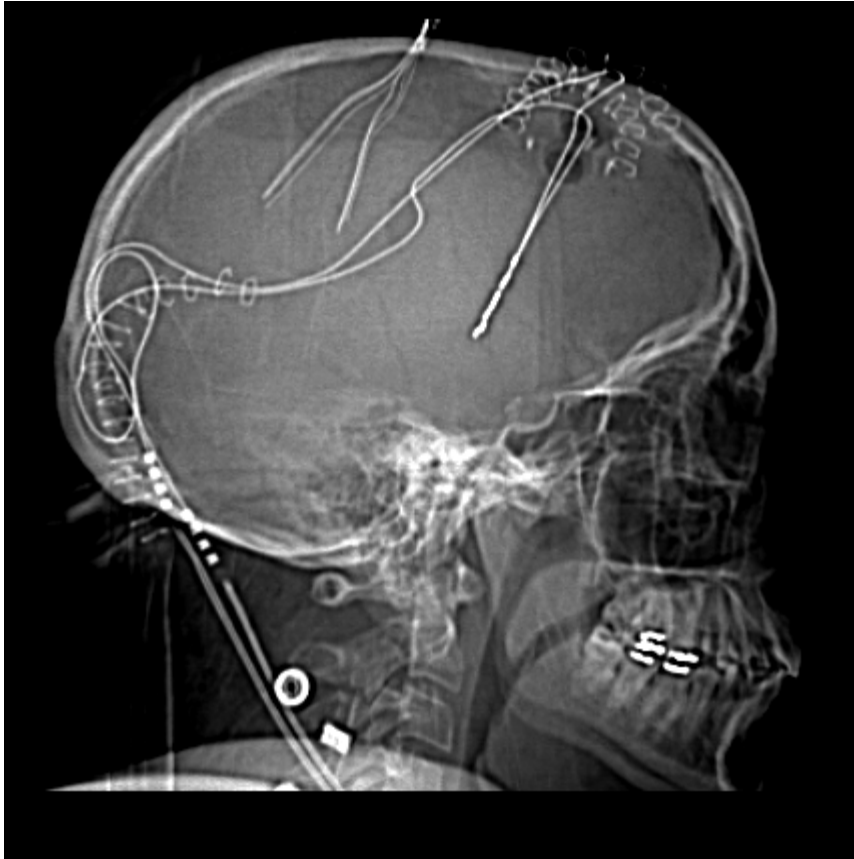


Àrees estriatals

Planificació N. Accumbens



Localització electrodes





Equipo TOC de Bellvitge

JM Menchón

Pino Alonso

Cinto Segalàs

Eva Real

Sara Bertolín

Isabel Sánchez

Nadine Riesco

Mónica Gómez

Laura Moragas



Colabora Medtronic Ibérica S.A.





Colabora Medtronic Ibérica S.A.



Evaluació del candidat per programa de ECP

Evaluació de la resistència farmacològica

- Temps (>12 semanas) y dosis antiobsessives de fàrmacs serotoninèrgics
 - ISRS
 - Clomipramina
 - IMAO
- Potenciació amb antipsicòtics (al menys 2)
- Combinacions de fàrmacs serotoninèrgics

exc intolerància

Dosis antiobsessivas

Fluoxetina 60 mg/d

Fluvoxamina 300 mg/d

Sertralina 200 mg/d

Citalopram 40 mg/d*

Escitalopram 20 mg/d*

Paroxetina 40 mg/d

Clomipramina 150 mg/d

Fenelzina 45 mg/d

Efectes adversos de la ECP (I)

Surgery related		
Intracerebral hemorrhage	3	2.47
Wound infection	5	4.13
Headache	14	11.5
Tonico-clonic seizure	1	0.82
Scalp tingling or numbness	7	5.78
Device related		
Feeling of extension leads, mainly in neck and ear area	10	8.26
Feeling of neurostimulator in chest or abdomen	2	1.65
Break in a stimulating lead or an extension wire	3	2.47

Efectos adversos de la ECP (II)

Stimulation related		
Hypomanic symptoms	37	30.57
Disinhibition*	7	5.78
Transient confussion	1	0.82
Stomachache, dizziness, nausea	7	5.78
Enuresis	3	2.47
Olfactory perceptions	4	3.30
Paresthesias, tingling	4	3.30
Tightness at jaw area	2	1.65
Diplopia	1	0.82
Weight gain	9	7.43
Weight loss	1	0.82
Insomnia	4	3.30
Forgetfulness, difficulty findings words, memory complains	8	6.61
Anxiety worsening	34	28.0
Panic attacks	1	0.82
Throbbing, flushing**	12	9.91
Depressive mood	5	4.13
Suicidal ideation	4	3.30
Impulsivity	3	2.47
Speech disturbances	2	1.65

Justificació de l'aplicació de programes ECP

Prevalença TOC: 2-3%

Taxa resposta farmacològica: 40-60%

Resistents a terapia combinada: 36.7%

Refractaris: 10%

Simptomatologia crònica i debilitant
Afectació funcional global
Gran patiment pel pacient i la família

Alternativa pacients refractaris: cirurgia lesional

- Canvis caracterials y altres efectes indesitjables
- Irreversibilitat

Criterios INCLUSIÓN para la ECP en el TOC

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad ≥ 18 años (y ≤ 65 años).
- Cumple criterios de TOC según DSM-IV (ver Anexo 1).
- La historia clínica incluye documentación correspondiente a un diagnóstico de TOC discapacitante de > 5 años de evolución.
- La intensidad de la clínica es muy grave (Y-BOCS ≥ 30).
- La intensidad de la clínica genera un deterioro funcional objetivable a nivel familiar, social o laboral que se valora como invalidante (GAF ≤ 45).
- El TOC del paciente es crónico y resistente al tratamiento, lo que se define de la manera siguiente:
 - No ha respondido desde el punto de vista clínico a un mínimo de 3 tratamientos documentados, en dosis y duración adecuadas de medicación de primera y segunda línea (al menos uno ha de ser con clomipramina) y un tratamiento de potenciación adicional (ver Tabla 1):
 - Medicación de primera línea: ISRS
 - Medicación de segunda línea: clomipramina/venlafaxina
 - Potenciadores: neurolépticos atípicos
 - No ha respondido desde el punto de vista clínico a un tratamiento adecuado de terapia cognitivoconductual (≥ 20 sesiones de TCC) o presenta una marcada intolerancia (según criterio del terapeuta).
- El paciente acepta y da el consentimiento firmado.
- El paciente acepta participar en el programa preoperatorio de evaluación.
- El paciente acepta participar en el programa postoperatorio de seguimiento.

Criterios EXCLUSIÓN para la ECP en el TOC

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad ≤ 18 años (o ≥ 65 años).
- Presenta una patología psiquiátrica mayor (según el eje del DSM-IV) que puede complicar substancialmente el tratamiento, la capacidad de cumplimiento o el seguimiento postquirúrgico.
- Presenta un trastorno neurológico que puede poner en peligro la capacidad para dar consentimiento informado y/o para cumplir los requerimientos de seguimiento postquirúrgico.
- Presenta contraindicaciones médicas para someterse a la implantación del sistema de ECP.
- Tiene un trastorno de la personalidad comórbido que puede poner en peligro la seguridad del paciente o el cumplimiento del seguimiento (a criterio del Comité, puede ser una contraindicación relativa):
 - Trastorno paranoide de la personalidad (DSM-IV: 301.0).
 - Trastorno antisocial de la personalidad (DSM-IV: 301.7).
 - Trastorno límite de la personalidad (DSM-IV: 301.83).
 - Trastorno histriónico de la personalidad (DSM-IV: 301.5).
- Antecedentes de intento de suicidio antes de 3 meses de la implantación o elevado riesgo de suicidio según:
 - Puntuación ≥ 5 en el ítem de la escala MSDRS.
 - El criterio del Comité.

Secuencia asistencial del protocolo de ECP (I)

- Recepción de la petición del psiquiatra que deriva (cita a CCEE)
- Primera visita de PSQ
 - Revisión de la documentación aportada
 - Abertura de historia clínica
 - Solicitud información necesaria (tratamientos, informes)
 - Enviar documentación al Comité de Valoración

Secuencia asistencial del protocolo de ECP (I)

1º visita PSQ

Revisión de la documentación aportada

Apertura de historia clínica

Solicitud información necesaria (tratamientos, informes)



2º visita PSQ

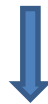
¿Conformidad para programa de ECP?

No



**Seguimiento
habitual CCEE**

Sí



NCR

Exploración quirúrgica
Solicitud preoperatorio
Solicitud TC, RM

PSQ

Evaluación estado psicopatológico basal y funcional
Evaluación suficiencia de ensayos terapéuticos previos
Psicometría, exploración neuropsicológica

Exploración PSQ basal ECP

02/09/2014
Versión 1.0

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA AC007/14 (FIS PI13/00918)

'Identificación de predictores individuales de respuesta a la Estimulación Cerebral Profunda en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo mediante variables neuropsicológicas y de neuroimagen'

EVALUACIÓN 1. BASAL (Fecha: _____)

1. Criterios de inclusión/exclusión (cumplimentar Anexo I)
2. Recogida de variables socio-demográficas y clínicas (cumplimentar Anexo II)
3. Batería psicométrica (ver Anexo III)

Tests heteroadministrados

Escala de obsesiones y compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS)

Escala dimensional de obsesiones y compulsiones de Yale-Brown (DY-BOCS)

Escala de Depresión Montgomery-Åsberg (MADRS)

Funcionamiento global (EEAG)

Impresión clínica global de gravedad (CGI-G)

Dominancia manual (inventario de Edinburg)

Secuencia asistencial del protocolo de ECP (II)

- **Consideraciones respecto al CI**

- ✓ PSQ: hace la indicación de tratamiento (antes se informa de riesgos y potenciales beneficios)
- ✓ NCR: firma el CI con el paciente, aclarando las dudas que hayan surgido desde la indicación del tratamiento
- ✓ Se informará al paciente de su derecho a revocar el CI en cualquier momento

Activación neuroestimulador (I)

Rastreo inicial de parámetros (2 horas aprox)

Fundamental y muy útil

Objetivos

Establecer parámetros de seguridad y confort

Establecer parámetros de potencial beneficio terapéutico

- ✓ Informar al paciente del procedimiento y de que refiera al médico en el momento cualquier sensación (positiva o negativa)
- ✓ Iniciar testeo unipolar (primero izquierdo y después derecho)
- ✓ Fijar Frecuencia 130 hz y Duración pulso a 210 us
- ✓ Ir aumentando progresivamente Voltaje (intervalos 0.1V / 5 seg)
 - Si efecto (adverso/beneficioso) mantener 30 seg y esperar
 - Si se desvanece: continuar ascenso
 - Si no tolera: reducir voltaje o finalizar testeo en ese punto

Hoja de rastreo de parámetros

PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (TOC)

REGISTRO DE SELECCIÓN DE PARÁMETROS

Nombre _____

Fecha _____

	Comentarios efectos adversos y efectos clínicos						
	0.5 V	1 V	1.5 V	2 V	2.5 V	3 V	3.5 V
C+ 0-							
C+ 4-							
C+ 1-							
C+ 5-							
C+ 2-							
C+ 6-							
0- 1+							
4- 5+							
1- 2+							
5- 6+							

Activación neuroestimulador (II)

Tipos de efectos

Idiosincráticos (terapéuticos o adversos)

Efecto *placebo*

Efectos que no se reproducen posteriormente con mismos parámetros

- ✓ Registrar cualquier efecto (subjetivo u objetivo) durante el rastreo
- ✓ Intentar no inducir síntomas (conversación, preguntas continuadas sobre posibles efectos inducidos)
- ✓ Cuando se establezca la estimulación bilateral considerar reducir voltaje por efectos aditivos
- ✓ Finalizar con una medida de la impedancia de la terapia (y anotar valor), para asegurar la integridad del dispositivo

Seguimiento en CCEE (I)

Visitas semanales (durante 2 meses) y después mensuales

Entrevista clínica

Efectos beneficiosos (precoces/tardíos) a nivel obsesivo, afectivo o de ansiedad general

Efectos adversos (insomnio, inquietud, aceleración)

Efectos sobre la funcionalidad

Seguimiento en CCEE (I)

Visitas semanales (durante 2 meses) y después mensuales

Entrevista clínica

Efectos beneficiosos (precoces/tardíos) a nivel obsesivo, afectivo o de ansiedad general

Efectos adversos (insomnio, inquietud, aceleración)

Efectos sobre la funcionalidad

Prudencia con el reajuste de parámetros en primeras sesiones

- Convalecencia
- Posibles síntomas retardados de los fármacos serotoninérgicos
- Mantener parámetros en espera de potenciales cambios plásticos

Seguimiento en CCEE (II)

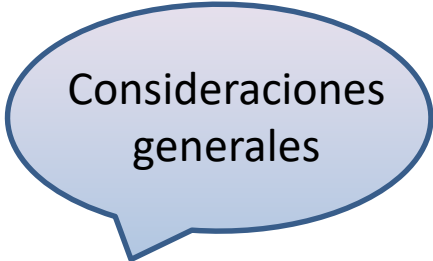
Lectura del neuroestimulador

Parámetros fijados

Impedancia de la terapia

Cambiar parámetros si procede

Lectura frecuente de batería (a criterio médico)



Consideraciones
generales

- ✓ Ante equivalencia de beneficio terapéutico dejar configuraciones monopares (ahorro batería)
- ✓ Avisar al paciente que la mejoría de los síntomas OC puede retrasarse semanas o meses (pero que la afectiva o ansiosa suele aparecer antes)
- ✓ Informar al paciente de que se podría añadir tratamiento farmacológico en algún momento del proceso terapéutico (teorías de plasticidad-potenciación del efecto AD con la neuroestimulación)

Activación neuroestimulador (I)

Rastreo inicial de parámetros (2 horas aprox)

Fundamental y muy útil

Objetivos

Establecer parámetros de seguridad y confort

Establecer parámetros de potencial beneficio terapéutico

- ✓ Informar al paciente del procedimiento y de que refiera al médico en el momento cualquier sensación (positiva o negativa)
- ✓ Iniciar testeo unipolar (primero izquierdo y después derecho)
- ✓ Fijar Frecuencia 130 hz y Duración pulso a 210 us
- ✓ Ir aumentando progresivamente Voltaje (intervalos 0.1V / 5 seg)
 - Si efecto (adverso/beneficioso) mantener 30 seg y esperar
 - Si se desvanece: continuar ascenso
 - Si no tolera: reducir voltaje o finalizar testeo en ese punto

Hoja de configuración de parámetros

PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (TOC)

Configuración	Ampl (V)	Frec (Hz)	DurImp(μs)	Comentarios										
<table border="1"> <tr><td>CASE</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td>7</td></tr> <tr><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>1</td><td>5</td></tr> <tr><td>0</td><td>4</td></tr> </table>	CASE		3	7	2	6	1	5	0	4				FECHA _____
CASE														
3	7													
2	6													
1	5													
0	4													
<table border="1"> <tr><td>CASE</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td>7</td></tr> <tr><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>1</td><td>5</td></tr> <tr><td>0</td><td>4</td></tr> </table>	CASE		3	7	2	6	1	5	0	4				FECHA _____
CASE														
3	7													
2	6													
1	5													
0	4													
<table border="1"> <tr><td>CASE</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td>7</td></tr> <tr><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>1</td><td>5</td></tr> <tr><td>0</td><td>4</td></tr> </table>	CASE		3	7	2	6	1	5	0	4				FECHA _____
CASE														
3	7													
2	6													
1	5													
0	4													
<table border="1"> <tr><td>CASE</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td>7</td></tr> <tr><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>1</td><td>5</td></tr> <tr><td>0</td><td>4</td></tr> </table>	CASE		3	7	2	6	1	5	0	4				FECHA _____
CASE														
3	7													
2	6													
1	5													
0	4													
<table border="1"> <tr><td>CASE</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td>7</td></tr> <tr><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>1</td><td>5</td></tr> <tr><td>0</td><td>4</td></tr> </table>	CASE		3	7	2	6	1	5	0	4				FECHA _____
CASE														
3	7													
2	6													
1	5													
0	4													
<table border="1"> <tr><td>CASE</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td>7</td></tr> <tr><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>1</td><td>5</td></tr> <tr><td>0</td><td>4</td></tr> </table>	CASE		3	7	2	6	1	5	0	4				FECHA _____
CASE														
3	7													
2	6													
1	5													
0	4													
<table border="1"> <tr><td>CASE</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td>7</td></tr> <tr><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>1</td><td>5</td></tr> <tr><td>0</td><td>4</td></tr> </table>	CASE		3	7	2	6	1	5	0	4				FECHA _____
CASE														
3	7													
2	6													
1	5													
0	4													