

Revisión teórica

Argumentación del tratamiento psicofarmacológico y biológico en el trastorno obsesivo-compulsivo resistente y refractario

Argument of psychopharmacological treatments and biological in obsessive-compulsive disorder resistant and refractory

Teraiza Mesa Rodríguez^{1*}

Resumen

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es una entidad clínica cuya prevalencia en la población general es de 2 al 3%. Después de su inicio, el TOC generalmente sigue una evolución crónica con exacerbaciones y remisiones; pocos pacientes tienen remisiones espontáneas y aproximadamente el 10 % experimentan una evolución tórpida. Es conocido que entre un 40% a 60% de los pacientes con TOC no mejoran con la terapéutica inicial, teniendo entonces un importante porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento entre los cuales muchos se transforman en pacientes refractarios, además, entre aquellos pacientes que responden, a menudo la remisión es incompleta. Los pacientes refractarios y resistentes cursan con indiferencia ante su trastorno, ausencia de motivación, no experimentan ansiedad durante los ejercicios de exposición, tienen un patrón de pensamiento rígido y concreto y tienen algún tipo de deterioro orgánico. La comorbilidad con otros trastornos es frecuente. Se ha planteado numerosas estrategias psicofarmacológica para su manejo entre las cuales destaca el agregado de un antipsicótico al tratamiento con ISRS y el uso de la psicocirugía.

Palabras claves: Trastorno obsesivo compulsivo, refractario, resistente, neurolépticos, psicocirugía.

Abstract

The obsessive-compulsive disorder (OCD) is a clinical entity whose prevalence in the general population is 2 to 3 %. After its start, OCD usually follows a chronic evolution with exacerbations and remissions; few patients have spontaneous remissions and approximately 10% experience a torpid evolution. It is known that between 40% to 60% of the patients with OCD do not improve with the initial therapeutic, taking then a significant percentage of patients who are resistant to treatment among whom there are many combustions refractory patients, in addition, among those patients who do respond, often remission is incomplete. The refractory patients and resistant they attend with indifference to their disorder, lack of motivation, not experience anxiety during the periods of exposure, have a pattern of thought rigid and specific and have some kind of organic deterioration. The comorbidity with other disorders is frequent. It has been raised numerous strategies are death with for your management among which is the aggregate of an antipsychotic treatment with SSRIS and the use of psychosurgery.

Keywords: Obsessive-compulsive disorder, refractory, resistant, neuroleptics, psychosurgery.

Recibido: 13/09/2011 – Aceptado: 08/01/2012 – Publicado: 24/01/2012

* Correspondencia: teraizamesa@hotmail.com

¹ Médico cirujano especialista en psiquiatría. Especialista I del MPPS.

Objetivo

El objetivo de la presente revisión es indagar sobre las diferentes estrategias psicofarmacoterapéuticas que ha sido avaladas por la literatura médica hasta la actualidad para el abordaje de los pacientes con TOC resistente y/o refractario.

Conclusión

Es posible señalar, por lo anteriormente expuesto, que la falta de respuesta en los pacientes refractarios a ISRS refleja una heterogeneidad neurobiológica subyacente, donde las alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica sea diferente a la de los pacientes respondedores, o que los síntomas del TOC resulten de anomalías en otros sistemas de neurotransmisores, tales como el dopaminérgico y gabaérgico.

Existen numerosas estrategias para el manejo del TOC refractario y resistente de acuerdo a los datos publicados; las que potencian el tratamiento son las indicadas en primer lugar especialmente en aquellos pacientes con una favorable respuesta inicial que no llega a transformarse en una completa, luego de un período razonable de tiempo. El uso del agregado neuroléptico al ISRS inicial es el tratamiento de primer orden en este paciente dejando el manejo psicoquirúrgico para los TOC de graves a severos.

Introducción

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es una entidad clínica cuya prevalencia en la población general es de 2 al 3%. Se inicia alrededor de los 18 años en los hombres y a 21 años mujeres. El inicio prepuberal es frecuente y algunos niños en edad escolar están seriamente incapacitados hasta el punto de no poder asistir a la escuela ^(1,2,3)

Después de su inicio, el TOC generalmente sigue una evolución crónica con exacerbaciones y remisiones; pocos pacientes tienen remisiones espontáneas y aproximadamente el 10 % experimentan una evolución tórpida. Por lo general los pacientes que buscan tratamiento lo hacen una década después de la aparición de los síntomas. ^(4,5,6,7,8,9)

La descripción nosológica del trastorno ha variado desde el siglo XIX. De forma general se podría decir que el TOC se caracteriza por la “presencia de ideas, sentimientos o conductas de carácter forzado, que se imponen al sujeto y que lo llevan a una lucha inextinguible, sin que el mismo deje de considerarlo irrisorio...” (H. Ey).

El manual de diagnóstico de los trastornos mentales (DSM-IV TR), lo ubica dentro de los “trastornos de ansiedad” y lo define como una entidad en la que se presentan obsesiones y compulsiones que son reconocidas por las personas como excesivas e irracionales provocando un malestar clínicamente significativo e interfiriendo con la rutina del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social. El manual indica determinar si hay poca conciencia del trastorno (la mayor parte del tiempo no reconoce lo excesivo e irracional).

Las obsesiones se definen como pensamientos, impulsos e imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan como intrusos e inapropiados y causan ansiedad o malestar significativos. Estas situaciones no se reducen a simples preocupaciones excesivas, sino que la persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos e imágenes o bien intenta

neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos, porque reconoce que son producto de su mente.

Las compulsiones se definen como comportamientos (por ejemplo el lavado de manos, puesta en orden de objetos, comprobaciones) o actos mentales (por ejemplo rezar, contar, o repetir palabras) de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar para reducir el malestar o prevenir algún acontecimiento no relacionado directamente. ⁽¹⁰⁾

En los últimos años, el desarrollo de las nuevas tecnologías ha posibilitado la realización de numerosos estudios vinculados con la neurobiología del trastorno, sumado a esto existe la evidencia clínica de la acción terapéutica eficaz de la clorimipramina (fármaco antidepressivo de perfil serotoninérgico) lo que permitió establecer una estrecha relación entre el TOC y la serotonina (5HT), abriendo el camino para una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en su patogenia. ^(11,12,13,14).

Sin embargo más allá de los importantes avances conseguidos luego de la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en la práctica clínica, es conocido que entre un 40% a 60% de los pacientes con TOC no mejoran con la terapéutica, teniendo entonces un importante porcentaje de pacientes no respondedores al tratamiento. Además, entre aquellos pacientes que responden, a menudo la remisión es incompleta. ^(15,16,17,18,19,20)

Definición

Se define como pacientes con TOC refractarios al tratamiento a aquellos que han recibido tratamientos adecuados de primera línea sin lograrse una respuesta satisfactoria

En la Sexta Conferencia Internacional sobre Trastorno Obsesivo Compulsivo llevada a cabo en noviembre del 2003, se definió como respuesta terapéutica total a los casos con un puntaje de “mejorado” o “muy mejorado” en la escala Global de Impresión Clínica (CGI) y a una reducción mayor al 35% en la escala de Y-BOCS. La respuesta terapéutica parcial se definió como una reducción menor al 35% en la escala de Y-BOCS, como resistencia cuando no se halla respuesta luego de emplear un ISRS, y refractariedad cuando se han empleado dos grupos de ISRS diferentes no evidenciándose mejoría. ^(21,22)

Otros autores, proponen que los pacientes no respondedores compartirían ciertas características tales como la severidad, el insight pobre y la mayor comorbilidad con el trastorno bipolar y los trastornos de la alimentación. Sin embargo, los pacientes que responden al tratamiento, presentarían una tasa mayor de historia familiar de tics y de comorbilidad con trastorno agresivo impulsivo. De esta manera, estos datos sugieren que el TOC es un trastorno heterogéneo, por lo que muchos pacientes requieren otro tipo adicional de tratamiento farmacológico cuando no responde al ISRS. ^(21,22,23,24)

Ballenger agregó un requisito temporal a la definición, al proponer que la remisión sea considerada como tal, si existe un período no menor a 3 meses con mínimos síntomas de TOC ^(25,26).

Los términos resistente y refractario al tratamiento son utilizados habitualmente en forma indistinta, no siendo lo correcto, ambos términos se debería separar ^(27,28,29). Algunos autores amplían las posibilidades de índole farmacológicas considerando a un TOC como resistente al tratamiento cuando se ha fracasado en dos ensayos terapéuticos con ISRS ⁽³⁰⁾. El término refractario denota un mayor grado de resistencia, incluyendo otro ensayo con ISRS o

clomipramina, estrategias de potenciación y terapia conductual y/o cognitiva. Antes de diagnosticar un TOC como resistente y/o refractario al tratamiento, deben confirmarse la veracidad del diagnóstico, la presencia de condiciones comórbidas y la realización de un tratamiento de manera completa y adecuada ^(30,31,32,33,34).

Rosqvist, Thomas y Egan (2002) consideran que un paciente con TOC es refractario cuando ha pasado por terapia de conducta, terapia cognitiva o tratamiento farmacológico sin reducción significativa de los síntomas obsesivos. Otros autores consideran que el hecho de haber recibido tratamiento con inhibidores serotoninérgicos durante un período mínimo de 6 meses con ausencia de mejoría es el principal criterio para considerar el cuadro obsesivo como resistente (Marazzitti et al., 2001) ^(35,36,37).

Yargura-Tobias, Anderson y Nerizoglu (2000) afirman que el 30% de todos los pacientes con TOC van a ser refractarios al tratamiento en el futuro. Estos autores describen el siguiente perfil de pacientes refractarios: indiferencia ante su trastorno, ausencia de motivación, no experimentan ansiedad durante los ejercicios de exposición, tienen un patrón de pensamiento rígido y concreto y tienen algún tipo de deterioro orgánico ^(38,39,40). Los autores explican la falta de respuesta al tratamiento y este perfil en base a alteraciones anatómico-cerebrales ⁽⁴¹⁾.

Otros aspectos que se han señalado como posibles causantes de la escasa respuesta a los tratamientos con exposición y prevención de respuesta son los niveles altos de depresión y la existencia de ideas sobrevaloradas (Cruzado, 1993). Desde un punto de vista clínico Pigott y Seay (2000), aparte de considerar como resistencia el tener un diagnóstico poco preciso y presentar trastornos psiquiátricos concurrentes incluyen la duración del tratamiento y una dosis farmacológica inadecuada del fármaco utilizado. Abramowitz et al. (2000) establecen tres aspectos que pueden asociarse a una pobre respuesta a los tratamientos cognitivo-conductuales: presentar trastorno depresivo asociado, fallos en la habituación de la ansiedad durante la exposición y la falta de motivación para la terapia. Algo menos preciso, pero muy interesante desde el punto de vista terapéutico, según establece Newth y Rachman (2001) es la ocultación o encubrimiento de los síntomas lo que podría considerarse un factor que predijera la falta de eficacia de los tratamientos cognitivos y de exposición. ^(39,40,41,42,43,44,45)

En síntesis, desde un punto de vista psicofarmacológico se considera a un paciente como resistente, de forma general a aquel que tenga como mínimo los siguientes criterios: el paciente ha recibido por lo menos dos ensayos de tratamiento con fármacos de primera elección (clomipramina y fluvoxamina, con dosis entre 100 y 300 mg/día, de duración mínima de 10 semanas), un ensayo terapéutico con dos ISRS uno de los cuales debe ser clorimipramina en las dosis máximas indicadas para los ISRS, haber pasado por un programa de exposición y prevención de respuesta (de duración mínima de 12 semanas, con sesiones de exposición de entre 30 y 90 minutos, con sesiones frecuentes – mínimo 2 por semana y con autoexposiciones diarias –práctica masiva–) y observar una reducción de los síntomas de menos del 65% (medido en frecuencia de obsesiones, duración, malestar asociado, interferencia y control percibido sobre las obsesiones). ^(46,47,48,49,50,51,52,53)

Reorientación diagnóstica

Cuando no obtenemos los resultados esperados en el tratamiento, se debe realizar el siguiente análisis desde el punto de vista clínico de las causas de la refractariedad

1. El diagnóstico: Es importante realizar un cuidadoso diagnóstico diferencial, especialmente entre el TOC y el trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad, ya que este no presenta

buena respuesta a la farmacoterapia. Asimismo, es necesario saber si los síntomas obsesivo-compulsivos son el trastorno primario o bien aparecen en el contexto de otra entidad nosológica, como depresión mayor con rumiaciones, trastornos mentales orgánicos, trastorno de control de los impulsos, autismo, retraso mental o esquizofrenia.

2. La presencia de patología comórbida: La presencia de una segunda enfermedad psiquiátrica al mismo tiempo, empobrece el pronóstico. Se estima la comorbilidad del TOC y el trastorno depresivo mayor en un 30%, considerándose que a lo largo de la vida la posibilidad de complicación con un trastorno depresivo es de un 60% a 80%. La presencia de depresión es un factor pronóstico negativo en los pacientes de larga evolución.

3. La heterogeneidad clínica del TOC: Autores como Yaryura-Tobias dan cuenta de las diversas formas de presentación del TOC, a pesar de una posible etiopatogenia en común. Un ejemplo es la presentación dentro del cuadro de ideas sobrevaloradas; cuanto más intensa, fuerte y afianzada sea la creencia, peor es el pronóstico.

4. Factores que modifican el resultado terapéutico: Ausencia de motivación, comorbilidad, lesiones cerebrales (tumores, accidentes vasculares, quistes, convulsiones), personalidad (ciertos trastornos de la personalidad influyen negativamente en el resultado del tratamiento, como es el caso de las personalidades esquizotípicas, dependientes y pasivo-agresivas), familia (cualquier reacción extrema de la familia ante la conducta patológica del paciente, ya sea una cooperación indulgente o una oposición hostil que contribuye a la exacerbación de la patología) y el nivel de funcionalidad previa (Los pacientes que antes de la aparición de la enfermedad mantenían un buen funcionamiento social, laboral, académico, interpersonal y sexual tienen un mejor pronóstico¹) (54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80) .

Probables predictores de una respuesta inadecuada al tratamiento

Se han identificado varios predictores clínicos relacionados con una respuesta pobre o nula: Comienzo temprano, curso continuo y duración prolongada de la enfermedad, pobre insight, obsesiones sexuales y compulsiones de lavado, signos neurológicos leves, comorbilidad con tics crónicos, depresión, trastornos de personalidad esquizotípico, borderline, evitativo y obsesivo-compulsivo, el nivel de acostumbamiento de los familiares a los síntomas obsesivo compulsivos y por último incapacidad de tolerar una psicoterapia adecuada o un esquema terapéutico con las dosis máximas recomendadas.^(81,82,83,84,85)

Estrategias psicofarmacológicas en el TOC resistente y refractario

Se han propuesto diversas estrategias para el manejo de la resistencia al tratamiento, la mayoría contempla la potenciación de los ISRS, entre las que se han propuesto esta el litio, buspirona, fenfluramina o triptófano y el agregar un antipsicótico como la risperidona (86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103) olanzapina (104,105,105,107,108,109) o haloperidol (110,111,112,113) .

En determinados casos de TOC que presentan comorbilidad con Síndrome de Gilles de la Tourette, delirios y trastorno esquizotípico de la personalidad, podría ser beneficioso la combinación de un ISRS con un antipsicótico típico en bajas dosis como el pimozide o el haloperidol, siendo la eficacia reportada en éste último del 64% (114,115,116,117,118,119,120,121,122) .

Li y colaboradores, realizaron un estudio a doble ciego contra placebo utilizando haloperidol (2mg/día), risperidona (1mg/día) o placebo durante 9 semanas en 12 pacientes con diagnóstico

de TOC resistente. Los pacientes recibieron previamente dosis máximas de ISRS durante 12-14 semanas que no se suspendieron durante el estudio. Durante las semanas 1, 4 y 7, los pacientes recibieron placebo y posteriormente durante las semanas 2, 3, 5, 6, 8 y 9 cada paciente recibió haloperidol (2mg/día) o risperidona (1mg/día) o placebo. La disminución de las obsesiones, compulsiones y de la ansiedad fue notable y rápida con la combinación de haloperidol o risperidona luego de las dos semanas de la administración del antipsicótico. También se observó una mejor respuesta sobre las obsesiones, la ansiedad y la depresión con respecto a las compulsiones en el grupo que recibió risperidona, mientras que se observó una respuesta contraria en el grupo que recibió haloperidol ^(123,124,125,126,127,128,129,130,131,132).

Las dosis de haloperidol recomendadas es la de 4 mg/día iniciando a una dosis de 0.5 mg/día con aumentos progresivos de 0.5 mg cada 4 a 7 días. Según McDougle, 2000 la dosis útil de risperidona es entre 0.5 a 2.5 mg dos veces al día en un lapso de 2 a 3 semanas. El mecanismo de acción de la risperidona relacionado con la eficacia en los pacientes con TOC resistente al tratamiento no se conoce. La droga bloquea los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos tipo 2, no tiene efectos anticolinérgicos ni interactúa con la sustancia P, opioides o agentes gabaérgicos. Su eficacia se relacionaría con la potenciación del bloqueo que producen los ISRS sobre diferentes receptores serotoninérgicos o con la disminución de la hiperactividad dopaminérgica. Se propuso la existencia de un subtipo de pacientes con TOC que presentan un desequilibrio entre la dopamina y la serotonina, dado que los ganglios basales reciben una gran inervación serotoninérgica y que las vías serotoninérgicas inhiben al sistema dopaminérgico. Es poco probable que esto se deba a una interacción farmacocinética con los ISRS o al tratamiento prolongado con estas drogas. La alternativa más probable es la existencia de una interacción farmacodinámica con los ISRS. El efecto antiobsesivo de la risperidona sería dosis dependiente. La combinación de ISRS y risperidona sería efectiva para tratar a los pacientes con TOC moderado a grave refractarios a la monoterapia

La seguridad y efectividad del tratamiento adjunto con olanzapina ha sido evaluado en por lo menos dos estudios randomizados, placebo-control y varios trabajos abiertos. Bystritsky y col. (4) asignaron randomizadamente a 26 pacientes con TOC que no habían mejorado en el tratamiento con IRS y EPR (Exposición con Prevención de Respuesta) durante por lo menos 12 semanas. Los pacientes recibieron además del IRS que venían tomando, olanzapina (n=23) o placebo (n=23) durante 6 semanas. La dosis media de olanzapina fue de 11.2 mg/día (rango: 5-20 mg/día). El grupo tratado con olanzapina de forma adjunta fue notoriamente superior (reducción del YBOCS: olanzapina 17%; placebo 2%). Seis de los 13 pacientes que mejoraron con olanzapina fueron considerados respondedores (reducción del YBOCS superior al 25%) comparado con ninguno del grupo placebo. Dos pacientes tratados con olanzapina abandonaron el estudio por efectos adversos (sedación: n=1; aumento de peso: n=1). Lo que sugiere que la olanzapina sería un tratamiento de elección de segunda línea en el manejo de esta patología ^(133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149).

Hay numerosos estudios que avalan el uso de clozapina sin embargo cabe señalar que la clozapina se debe usar con extremo cuidado y de tercera línea cuando otros neurolépticos ha fracasado y el paciente rechaza otras medidas terapéuticas, ya que existe numerosos informes de casos en los que se describe aumento o aparición de síntomas psicóticos ^(150,151,152,153,154,156,156).

Con respecto a la quetiapina se han publicado trabajos poco concluyentes y con resultados contradictorios por lo que se requerirá de mayores estudios ⁽¹⁵⁷⁾.

No se encuentran publicados trabajos doble ciego, placebo-control con ziprasidona o aripiprazol. Un caso clínico publicado, sugiere débilmente la posibilidad de que la ziprasidona sea efectiva como estrategia de potenciación en TOC resistente.

Un trabajo abierto de 8 semanas de aripiprazol (10-30 mg/día) con 7 pacientes reportó una respuesta favorable en cinco sujetos. El grupo de trabajo de Serge Friedman, reportó un caso clínico en el cual utilizaron clomipramina 225 mg/día y aripiprazol 15 mg/día. Lo sorprendente de este caso es la respuesta al tratamiento, ya que de ser un cuadro resistente se llegó a la remisión de los síntomas. Los resultados con ziprasidona y aripiprazol son contradictorios y poco precisos.

La risperidona se presentaría como la primera opción a considerar. La dosis se encontraría dentro del rango de 0.5 -2.5 mg/día. En particular tendrían mayor posibilidad de beneficiarse aquellos pacientes que presenten tics o tengan historia personal o familiar de tic o Tourette. En caso de no presentar respuesta o no tolerar la risperidona, las opciones serían en orden: olanzapina, haloperidol, aripiprazol, ziprasidona ^(158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,170,171)

La utilidad del uso de neurolépticos en el TOC deriva en parte de las observaciones de la inducción de estereotipias que pueden producir los agonistas dopaminérgicos en animales que resultan en conductas repetitivas similares a la de algunos pacientes obsesivos compulsivos. La dextroanfetamina y el metilfenidato aumentan la liberación presináptica e inhibe la recaptación de serotonina y de noradrenalina, pero aumenta la actividad dopaminérgica. Los sujetos sanos tratados con fármacos estimulantes de la liberación de dopamina pueden desarrollar conductas complejas y repetitivas similares a los síntomas del TOC. Algunas enfermedades neurológicas que involucran los ganglios basales y las vías dopaminérgicas suelen presentar estos síntomas.

Con respecto al impacto fisiopatológico que podría producir la combinación de dos drogas (ISRS mas neuroléptico), se ha propuesto lo siguiente: 1) Incremento serotoninérgico ocasionado por el bloqueo del transportador de serotonina, por el antagonismo 5-HT_{2A/2C} y por la activación de otros receptores 5-HT, 2) Antagonismo D₁/D₂ con un incremento concomitante de dopamina en la corteza prefrontal y/o 3) La combinación de ambos incrementos ^(172,173,174,175,176,177,178,179,180,181).

La manifestación clínica, donde es frecuente la presentación del cuadro con bajo insight, ideas sobrevaloradas, delirantes o delirantes; la comorbilidad con tics o síndrome de la Tourette que padecen muchos pacientes con TOC resistente, responden de forma adecuada a los antipsicóticos.

Es pertinente señalar que durante muchos años los clínicos publicaron trabajos reportando la relación entre los fenómenos obsesivo-compulsivos y los trastornos del espectro psicótico, la aparición de síntomas obsesivos en el primer episodio de esquizofrenia llega hasta un 15% ^(182,183,184,185,186,187,188,189,190).

Debido a la resistencia terapéutica observada en esta patología se han descrito una serie de fármacos, además de los mencionados, que podrían ser tenidos en cuenta ante la falta de respuesta clínica. Entre ellos se mencionan los anticonvulsivantes (por ejemplo, el gabapentin) y los IMAO, los cuales han demostrado resultados variables y de escasa eficacia clínica. También existen reportes que avalan la utilización de la clonidina en los pacientes con Tourette comórbido pero está discutida su efectividad en pacientes con TOC puros. El empleo de morfina como coadyuvante ha sido detallado en múltiples estudios abiertos. La administración de morfina por vía oral (30 mg/semana), se ha estudiado en un ensayo a doble ciego controlado contra placebo (n=8) durante dos semanas. Koran realizó recientemente un estudio en 27 sujetos con diagnóstico de TOC resistente durante 7 semanas doble ciego controlado contra placebo, donde los pacientes recibieron una dosis semanal de morfina (30-45 mg) reportando que solo el 30% de los pacientes respondieron. Los resultados obtenidos mostraron que si bien

se obtuvo disminución de los síntomas obsesivo compulsivos y una disminución de los valores de la escala Y-BOCS, se considera imprescindible evaluar la respuesta a largo plazo, y aumentar el número de pacientes evaluados. El mecanismo de acción que se postula para explicar la eficacia terapéutica de la morfina en el tratamiento del TOC, es que al actuar sobre los receptores opioides mediaría una supresión de la transmisión gabaérgica en la sustancia gris periacueductal, y activaría las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe dorsal incrementando la serotonina en los ganglios basales. Por otro lado, algunos investigadores señalan que la morfina provocaría una disminución de la hiper glutamatergia, cortical recientemente propuesta como integrante de los mecanismos involucrados en la fisiopatología del TOC.

Sin embargo, debido a su potencial de abuso, los ensayos con opiáceos y estimulantes deberían evitarse en pacientes con TOC que se consideran vulnerables a desarrollar abuso o dependencia de sustancias ^(191,192,193,194,195).

El pindolol es un fármaco beta-bloqueante, que a una dosis de 7,5 mg día dividida en 3 tomas, demostró eficacia al agregarse a los ISRS. Su capacidad de antagonizar los receptores 5HT_{1A} presinápticos aumenta la liberación de serotonina. Analizando los resultados, se concluye que daría un “empujón” extra, en lugar de transformar a los pacientes no respondedores en respondedores.

El triptófano hay reportes donde se ha descrito eficacia con el agregado de L-triptófano, el aminoácido precursor de la serotonina, a un régimen de ISRS y pindolol en pacientes con TOC. La dosis recomendada es de 2 a 10 g/día. No obstante, deben tomarse precauciones al potenciar con triptófano debido a la asociación de este compuesto con el síndrome de mialgiaeosinofilia.

Algunos estudios han demostrado la eficacia de la clomipramina intravenosa en el TOC refractario. Con esta forma de administración se logran inmediatos niveles plasmáticos

mayores al evitar el metabolismo producto del primer paso hepático. En un ensayo controlado en 54 pacientes no respondedores a clomipramina oral, la administración intravenosa demostró superioridad con respecto al placebo. En otro ensayo doble ciego, la administración de pulsos de clomipramina fue más rápidamente efectiva que idénticas dosis en forma oral.

Existe un estudio abierto en pacientes refractarios a ISRS, realizado por Pallanti S., Quercioli L., Koran LM., quienes administraron citalopram en forma intravenosa a 39 pacientes ambulatorios. Los resultados fueron alentadores obteniendo una rápida respuesta y alivio de los síntomas, los mismos autores proponen realizar el estudio controlado con placebo ^(196,197,198,200,201,202).

Estrategias biológicas

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

La capsulotomía anterior interrumpe las conexiones entre el cortex orbito-frontal y el tálamo a su paso por la capsula interna, entre el putamen y la cabeza del núcleo caudado. Tiene su principal indicación en el TOC resistente. Su efecto terapéutico se basa en la acción sobre los dos componentes neuroanatómicos básicos de la sintomatología que son las vías de asociación entre el lóbulo frontal, ganglios basales y sistema límbico y en el circuito de Papez (target de la cingulotomía) que conecta hipocampo áreas septales, cuerpos mamilares, tálamo y cíngulo. La

eficacia de la capsulotomía anterior, considerando como tal, disminuciones del más de 50% de los síntomas alcanza una media del 70% de los pacientes.

Las complicaciones más frecuentes son confusión e incontinencia urinaria, cansancio, falta de iniciativa apatía y cambio conductual en solo el 3% de los casos. A largo plazo se ha descrito aumento del peso corporal y algunos trabajos han señalado la aparición de síndrome prefrontal, viscosidad y prolijidad. Cabe señalar la ausencia de deterioro cognoscitivo y neuropsicológico, ausencia de conductas psicopáticas, hostilidad, irritabilidad o agresividad.

La técnica descrita por Talairach y perfeccionada por Lars Leksell consiste en interrumpir las conexiones entre el cortex orbito-frontal y el tálamo a su paso por la capsula interna entre el putamen y la cabeza del núcleo caudado. La lesión se produce a nivel del tercio anterior del brazo anterior de la capsula interna a la actuar del foramen de Moro y justo detrás de la cabeza del núcleo caudado y el putamen anterior. Los barridos preoperatorios de tomografía por emisión de positrones de la corteza cingular

posterior derecha pueden identificar a los pacientes que tienen mayor probabilidad de presentar buena respuesta a la cingulotomía anterior ^(203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217)

La polifarmacia en los pacientes refractarios debe evaluarse desde el punto de vista terapéutico y desde los posibles efectos colaterales, incluyendo el síndrome serotoninérgico, el fenómeno de supresión, los efectos extrapiramidales y las interacciones fármaco-fármaco ⁽²¹⁸⁾.

La terapia electroconvulsiva (TEC) se ha intentado con frecuencia en pacientes con TOC grave los beneficios logrados han sido ocasionales. Probablemente, los pacientes que respondieron a la TEC tenían depresión primaria con síntomas secundarios de TOC, o exacerbación del TOC primario debido a la superposición de depresión secundaria. Hay pocas indicaciones y ninguna evidencia convincente de que el TOC primario responda a la terapia electroconvulsiva.

Un ensayo abierto sugirió que 20 minutos de estimulación magnética transcraneal (EMT) prefrontal lateral derecha administrada al 80 % del umbral motor produjo una reducción de los síntomas obsesivo-compulsivos de ocho horas de duración. La EMT prefrontal lateral izquierda no fue eficaz y la estimulación mediooccipital aumentó los síntomas obsesivo-compulsivos ^(219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229).

Conclusión

Es posible señalar, por lo anteriormente expuesto, que la falta de respuesta en los pacientes refractarios a ISRS refleja una heterogeneidad neurobiológica subyacente donde las alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica de estos pacientes sea diferente a la de los pacientes respondedores, o que los síntomas del TOC resulten de anormalidades en otros sistemas de neurotransmisores, tales como el dopaminérgico y gabaérgico.

Existen numerosas estrategias para el manejo del TOC refractario y resistente, de acuerdo a los datos publicados; las estrategias que potencian el tratamiento son las indicadas en primer lugar especialmente en aquellos pacientes con una favorable respuesta inicial que no llega a transformarse en una completa luego de un período razonable de tiempo. El uso del agregado neuroléptico al ISRS inicial es el tratamiento de primer orden en esto paciente dejando el manejo psiquirúrgico para los TOC de graves a severos.

Referencias

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602.
2. Tukul R, Ertekin E, Batmaz S, Alyanak F, Sozen, A, Aslantas B, Atli H, Ozyildirim I: Influence of age of onset on clinical features in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2005; 21: 112-117.
3. Nestadt G, Bienvenu OJ, Cai G, Samuels J, Eaton WW: Incidence of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: 401-406. .
4. Skoog G, Skoog I: A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 121-127.
5. Rasmussen SA, Eisen JL: Clinical and epidemiologic findings of significance to neuropharmacologic trials in OCD. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 466-470.
6. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, Lensi P, Ravagli S, Maremmani I, Cassano GB: Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 240-244.
7. Fireman B, Koran LM, Leventhal JL, Jacobson A: The prevalence of clinically recognized obsessive-compulsive disorder in a large health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1904-1910.
8. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, Kichic R, Hajcak G, Salkovskis PM: The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess* 2002; 14: 485-496.
9. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann, RL Hill CL, Henninger GR, Charney DS: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: part I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1.006-1.012.
10. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision*. Washington, D.C., American Psychiatric Association, 2000.
11. Atmaea M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. (2002) Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a singleblind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* May; 17 (3): 11 5 - 11 9
12. Barr LC, Goodman WC, Price LH et al. (1992) The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: Implications of Pharmacologic challenge studies. *J Clin Psychiatry* 53 S: 17-28
13. Baxter SL Jr, Schwartz JM, Berman KS, et al. (1992) Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behaviour therapy for OCD. *Archives of General Psychiatry*. 49, 681-9
14. Berman L, Sapers B L, Chang H H J, Losonczy M E, et al. (1995) Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 206 - 10
15. Anath J, Pecknold J, Van der Steen N, Engelsmann F.: Double-blind comparative study of chlorimipramine in obsessive neurosis. *Cur Ther Res* 1979; 25(6): 703-709.
16. Rapoport J, Elkins R, Mikkelsen E. Clinical controlled trial of chlorimipramine in adolescent with obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1980; 16: 61-63.
17. Insel T, Murphy D, Cohen R y cols. Obsessive-compulsive disorder. A double-blind trial of clomipramine and clorgiline. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 605-612.
18. Thoren P, Asberg M, Cronholm B y cols. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1281-1285.
19. DeVeugh-Geiss J, Katz RJ, Landau P y cols. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder: Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 730-731.
20. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchón J. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 665-670.

21. Hollander E, Pallanti S. Current and experimental therapeutics of OCD. En *Neuropsychopharmacology, The Fifth Generation of Progress*. Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff Ch editors. 5º ed. Lipincott Williams & Wilkins: Philadelphia;2002. p. 1647-64.
22. Pallanti S, Hollander E, Goodman WK. A Qualitative analysis of nonresponse: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 14):6-10.
23. Mataix-Cols D, do Rosario-Campos MC, Leckman JF. A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162(2):228-38.
24. Janardhan Reddy YC; D'Souza MS; Shetti CP. An 11-to 13-year follow-up study with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(6):744-9.
25. Cavadini P, Erzegovesi S, Ronchi P, et al. Predictive value of obsessive compulsive personality disorder in antiobsessional pharmacological treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 45-49.
26. Denys D, Buger H, van Megen H, et al. A score for predicting response to pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 315-322
27. Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, et al. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 165-169
28. Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky, et al. Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 247-254
29. Okasha A. Chichester, West Sussex, UK, John Wiley & Sons, 2005, pp 457-459
30. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, I: development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;346:1006-1011
31. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, Kichic R, Hajcak G, Salkovskis PM: The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess* 2002; 14:485-496
32. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, II: validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1012-1016
33. LaSalle VH, Cromer KR, Nelson KN, Kazuba D, Justement L, Murphy DL: Diagnostic interview assessed neuropsychiatric disorder comorbidity in 334 individuals with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2004; 19:163-173
33. Diniz JB, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Curi M, Hounie AG, Brotto SA, Miguel EC: Impact of age at onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:22-27
34. Koran LM: *Obsessive-Compulsive and Related Disorders in Adults: A Comprehensive Clinical Guide*. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1999
35. Daniel Navarro Bayón *Psicothema* 2004. Vol. 16, nº 2, pp. 241-247
36. Micallef J, Blin O. Neurobiology and Clinical Pharmacology of Obsessive- Compulsive Disorder. *Clin Neuropharmacol* 2001;24(4):1-28.
37. Nelson CJ. Tricyclics and Tetracyclics. En: *Textbook of psychopharmacology, Third Edition*. Schatzberg AF, Nemeroff ChB editors. 3º ed. American Psychiatric Press: Washington DC; 2004. p. 207-30
38. Mataix-Cols D, do Rosario-Campos MC, Leckman JF. A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162(2):228-38.
39. American Psychiatric Association: Practice guideline for the psychiatric evaluation of adults, 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2006; 163(suppl):3-36
40. Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Freyberger HJ, Dilling H, John U: Lifetime-comorbidity of obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in Northern Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251:130-135

41. Overbeek T, Schruers K, Vermetten E, Griez E: Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and depression: prevalence, symptom severity, and treatment effect. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1106–1112
42. Winsberg ME, Cassic KS, Koran LM: Hoarding in obsessive-compulsive disorder: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:591-597
43. Skoog G, Skoog I: A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:121–127
44. Drummond LM: The treatment of severe, chronic, resistant obsessive-compulsive disorder. An evaluation of an inpatient programme using behavioural psychotherapy in combination with other treatments. *Br J Psychiatry* 1993; 163:223–229
45. Stewart SE, Stack DE, Farrell C, Pauls DL, Jenike MA: Effectiveness of intensive residential treatment (IRT) for severe, refractory obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39:603–609
46. Bystritsky A, Munford PR, Rosen RM, Martin KM, Vapnik T, Gorbis EE, Wolson RC: A preliminary study of partial hospital management of severe obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Serv* 1996; 47:170–174
47. Leo RJ, Kuldip J, Bakhai YD: Nonadherence with psychopharmacologic treatment among psychiatric patients. *Primary Psychiatry* 2005; 12(June):33–39
48. Bourgeois JA: Compliance with psychiatric treatment in primary care: review and strategies. *Primary Psychiatry* 2005; 12(June):40–47
49. Miller WR, Rollnick S, Conforti K: *Motivational Interviewing: Preparing People for Change*, 2nd ed. New York, Guilford Press, 2002
50. Renshaw KD, Steketee G, Chambless DL: Involving family members in the treatment of OCD. *Cogn Behav Ther* 2005; 34:164–175
51. Hollander E, Wong CM: Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(suppl 4):3–6
52. McElroy SL, Phillips KA, Keck PE Jr: Obsessive compulsive spectrum disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(October, suppl):33–51
53. Meyer V: Modification of expectations in cases with obsessional rituals. *Behav Res Ther* 1966; 4:273–280
54. Abramowitz JS: Does cognitive-behavioral therapy cure obsessive-compulsive disorder? A meta-analytic evaluation of clinical significance. *Behavior Therapy* 1998; 29:355
55. Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen D: A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* 2004; 24:1011–1030
56. Fisher PL, Wells A: How effective are cognitive and behavioral treatments for obsessive-compulsive disorder? A clinical significance analysis. *Behav Res Ther* 2005; 43:1543–1558
57. Cottraux J, Note I, Yao SN, Lafont S, Note B, Mollard E, Bouvard M, Sauteraud A, Bourgeois M, Dartigues JF: A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2001; 70:288–297
58. Whittal ML, Thordarson DS, McLean PD: Treatment of obsessive-compulsive disorder: cognitive behavior therapy vs exposure and response prevention. *Behav Res Ther* 2005; 43:1559–1576
59. Freeston MH, Rheaume J, Ladouceur R: Correcting faulty appraisals of obsessional thoughts. *Behav Res Ther* 1996; 34:433–446
60. Cottraux J, Bouvard MA, Milliere M: Combining pharmacotherapy with cognitive-behavioral interventions for obsessive-compulsive disorder. *Cogn Behav Ther* 2005; 34:185–192
61. Hembree EA, Riggs DS, Kozak MJ, Franklin ME, Foa EB: Long-term efficacy of exposure and ritual prevention therapy and serotonergic medications for obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2003; 8:363–371, 381
62. Rothbaum BO, Shahar F: Behavioral treatment of obsessive-compulsive disorder in a naturalistic setting. *Cognitive and Behavioural Practice* 2000; 7:262–270

63. Warren R, Thomas JC: Cognitive-behavior therapy of obsessive-compulsive disorder in private practice: an effectiveness study. *J Anxiety Disord* 2001; 15:277–285
64. Abramowitz JS, Franklin ME, Zoellner LA, DiBernardo CL: Treatment compliance and outcome in obsessive-compulsive disorder. *Behav Modif* 2002; 26:447–463
65. De Araujo LA, Ito LM, Marks IM: Early compliance and other factors predicting outcome of exposure for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 169:747–752
66. Marks IM. Review of behavioral psychotherapy. I: Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 1981; 138:584-92.
67. Roper G, Rachman S, Marks I: Passive and participant modelling in exposure treatment of obsessive-compulsive neurotics. *Behav Res Ther* 1975; 13:271–279
68. Lindsay M, Crino R, Andrews G: Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1997; 171:135–139
69. Nakatani E, Nakagawa A, Nakao T, Yoshizato C, Nabeyama M, Kudo A, Isomura K, Kato N, Yoshioka K, Kawamoto M: A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder—effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychother Psychosom* 2005; 74:269–276
70. Yaryura-Tobias JA, Neziroglu F. *Biobehavioral Treatment of Obsessive- Compulsive Spectrum Disorder*. New York. Eds Norton, 1997.
71. Montgomery SA. *Psychopharmacology of Obsessive-Compulsive Disorder*. *CNS Spectrums* 1998; 3,5(suppl 1):33-37.
72. De Araujo LA, Ito LM, Marks IM: Early compliance and other factors predicting outcome of exposure for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 169:747–752
73. Kozak MJ, Foa EB: Obsessions, overvalued ideas, and delusions in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1994; 32:343–353
74. Yaryura-Tobias JA. *The Unified Theory of Obsessive-Compulsive Disorder*. *CNS Spectrums* 1998; 3,7:51-60.
75. Expert Consensus Panel: Treatment of obsessive-compulsive disorder. The Expert Consensus Panel for Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 4):2–72
76. Ruegg RG, Evans DL, Comer WS. Lithium augments Fluoxetine treatments of obsessive-compulsive disorder. *Lithium* 1992; 3(1):69-71
77. Ackerman DL, Greenland S: Multivariate metaanalysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:309–317
78. Neziroglu F, Henriksen J, Yaryura-Tobias JA: Review of psychotherapy of obsessive-compulsive disorder: established facts and advances between 1995–2005. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29:585–604
79. Neziroglu F. Tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo y otros trastornos asociados. *VERTEX Rev. Arg. de Psiquiat.* 1999, Vol. X:207-215.
80. Denys D, Burger H, van Meegen H, de Geus F, Westenberg H: A score for predicting response to pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:315–322
81. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, et al. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 269-276.
82. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 63: 796-801.
83. Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, et al. A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 11-18.
84. Maina G, Albert U, Ziero S, et al. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued?. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 23-2

85. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, et al. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 368-373
86. Van Renynghe de Voxvrie G. Use of anafranil (G 34586) in obsessive neuroses. *Acta Neurol Belg.*1968;68:787-792.
87. Joel SW. Twenty month study of iproniazid therapy. *Dis Nerv Syst.* 1959;20:14.
88. De Veugh-Geiss J, Katz R, Landau et al. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder; the clomipramine collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:730-738.
89. Remington G, Adams M. Risperidone and obsessive-compulsive symptoms (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 358-359.
90. Dryden-Edwards RC, Reiss AL. Differential response of psychotic and obsessive symptoms to risperidone in an adolescent. *J. Child Adolescent Psychopharmacology* 1996; 6(2): 139-145.
91. Poyurovsky M, Hermesh H, Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 305-313.
92. Morrison D, Clark D, Goldfarb E, McCoy L. Worsening of obsessive-compulsive symptoms following treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 855.
93. Mottard JP, Sablonniere JF. Olanzapine induced obsessive-compulsive disorder. *A, J Psychiatry* 1999; 156: 799-800.
94. McDougle CJ, Goodman WK, Price L et al. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 652-654.
95. McDougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN, et al. Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(11): 526-528.
96. Ravizza L, Barzega G, Bellino S et al. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(4): 677-682.
97. Saxena S, Wang D, Bystritsy A, Baxter LR Jr. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(7): 303-306.
98. Salmerón JM, Alcántara AG, Barcía D. Combinación de risperidona y antidepresivos serotoninérgicos en el trastorno obsesivo-compulsivo. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998; 26(6): 399-402.
99. Kawahara T, Ueda Y, Mitsuyama Y. A case report of refractory obsessive-compulsive disorder improved by risperidone augmentation of clomipramine treatment. *Psychiatr Clin Neurosci* 2000; 54(5): 599-601.
100. Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Cassano GB. Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(5): 297-301.
101. Fitzgerald KD, Stewart CM, Tawile V, Rosenberg DR. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9(2): 115-123.
102. Bach M, Aigner M, Lenz G. Ritanserin as adjunct to fluoxetine treatment of OCD patients with psychotic features. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30(1):28-29.
103. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794-801
104. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794-801.
105. Potenza MN, Wasyluk S, Loughurst JG, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 453-454.
106. Marazziti D, Pallanti S. Effectiveness of olanzapine treatment for severe obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (11); 1834-1835.

107. Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(8): 524-527.
108. Koran LM, Ringold AL, Elliot MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(7): 514-517.
109. Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12 week open trial. *Psychiatry Res* 2000; 96: 91-98.
110. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman J et al. Haloperidol addition in fluvoxamine refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 302-308
111. Bach M, Aigner M, Lenz G. Ritanserin as adjunct to fluoxetine treatment of OCD patients with psychotic features. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30(1):28-29.
112. Rauch SL, Jenike MA. Management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: concepts and strategies. En Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B (dirs.). *Current insights in Obsessive Compulsive Disorder*. John Wiley & Sons, Chichester, 1994.
113. Pato M, Pigott T, Hill J, et al. Controlled comparison 114. Greist J, Jefferson J. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173(suppl 35):64-70
115. Hollander E, Pallanti S. Current and experimental therapeutics of OCD. En *Neuropsychopharmacology, The Fifth Generation of Progress*. Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff Ch editors. 5^o ed. Lipincott Williams & Wilkins: Philadelphia;2002. p. 1647-64.
116. Pallanti S, Hollander E, Goodman WK. A Qualitative analysis of nonresponse: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 14):6-10.
117. Janardhan Reddy YC; D'Souza MS; Shetti CP. An 11-to 13-year follow-up study with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(6):744-9.
118. Davidson J, Connor O. Treatment of Anxiety Disorders. En: *Textbook of Psychopharmacology, Third Edition*. Schatzberg, A. F; Nemeroff, Ch. B editors. 3^o ed. American Psychiatric Press: Washington DC;2004. p. 913-34.
119. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 5):7-12.
120. Keuneman JR, Pokos V, Weerasundera R. Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(5):336-43.
121. Denys D, Zohar J, Westenberg H. The Role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl.14):11-17.
122. Li X, May RS, Tolbert LC. Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(6):736-43.
123. Pigott, T.A. y Seay, S. (2000). Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: Overview and treatment-refractory strategies. En Goodman, 124. W.K., Rudorfer, V. (Ed.) et-al., *Obsessive-compulsive disorder: Contemporary issues in treatment*. Personality and clinical psychology series (pp. 277-302). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers.
125. Keuneman JR, Pokos V, Weerasundera R. Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(5):336-43.
126. Denys D, Zohar J, Westenberg H. The Role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl.14):11-17.
127. Li X, May RS, Tolbert LC. Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(6):736-43.
128. van Nimwegen L, De Haan L, Van Beveren N, Laan W, Van Den Brink W, Linszen D: Obsessive compulsive symptoms in a randomized double blind study with olanzapine or risperidone in young patients with recent onset schizophrenia or related disorders. *Schizophr Res* 2006; 81(suppl): 99-100.

129. Linszen D: Obsessive compulsive symptoms in a randomized double blind study with olanzapine or risperidone in young patients with recent onset schizophrenia or related disorders. *Schizophr Res* 2006; 81(suppl): 99-100.
130. Ertugrul A, Yagcioglu AEA, Eni N, Yazici KM: Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenia patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 219-222.
131. Ongur D, Goff DC: Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: associated clinical features, cognitive function and medication status. *Schizophr Res* 2005; 75: 349-362.
132. Warneke L: A possible new treatment approach to obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 667-668
133. Li X, May RS, Tolbert LC, et al. Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 736-743.
134. Yaryura – Tobías J. A., Neziroglu F. A. *Obsessive compulsive disorders: pathogenesis, diagnosis and treatment*. New York, USA. Marcel Dekker; 1983
135. Yaryura – Tobías J. A., Neziroglu F. A. *Trastornos Obsesivo – Compulsivos*. Harcourt Brace de España S.A.; 1997
136. Yaryura -Tobías J. A., Neziroglu F. A, Pérez Rivera R, Borda T. “Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo”. *Revista de Psiquiatría del Uruguay* 66; 1, 2002; 47-55
137. Yaryura Tobías JA, Neziroglu F, Pérez Rivera RL. “Teoría unificada del trastorno obsesivo-compulsivo”. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 45, (4), 1999, 339-347.
138. Yaryura Tobías JA, Neziroglu F. “Teorema del trastorno obsesivo-compulsivo”. *Salud Mental* 24, (2), 2001, 11-16.
139. Yaryura-Tobias, J.A., & Neziroglu, F.A.. *Obsessive-compulsive disorder spectrum*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1997; 33-65
140. F Arias Horcajadas La risperidona seria efectiva para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo resistente al tratamiento siic *salud* 16 de Noviembre, 2006.
141. Hood,S., Alderton, D. y Castle, D. (2001). Obsessive-compulsive disorder: Treatment and treatment resistance. *Australasian Psychiatry*, 9(2), 118- 127
142. W.K., Rudorfer, V. (Ed.) et-al., *Obsessive-compulsive disorder: Contemporary issues in treatment*. Personality and clinical psychology series (pp. 277-302). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers.
143. Shetti CN, Reddy YC, Kandavel T, et al. Clinical predictors of drug nonresponse in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1517-1523.
144. Simpson HB, Gorfinkle KS, Liebowitz MR. Cognitivebehavioral therapy as an adjunct to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 584-590.
145. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, et al. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 269-276.
146. Toro-Martínez E. Manejo farmacológico del trastorno obsesivo compulsivo resistente al tratamiento. *Vertex, Rev Arg Psiquiat* 2005; 16 (64): 442-445.
147. Math SB, Janardhan Reddy. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Practice* 2007; 61: 1188-1197.
148. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton Gh, et al. A doubleblind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794-801.
149. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: a double blind, placebo-controlled study in patients with and without ties. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 302-308.

150. Maina G, Albert U, Ziero S, et al. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued?. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 23-28.
151. Math SB, Janardhan Reddy. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Practice* 2007; 61: 1188-1197.
152. McDougale CJ, Barr LC, Goodman WK, et al. Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1812-1814.
153. Wikinski S. Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad. En: Wikinski S, Jufe G. *El tratamiento farmacológico en Psiquiatría*. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2004.
154. Ertugrul A, Yagcioglu AEA, Eni N, Yazici KM: Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenia patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59: 219-222.
155. Maina G, Albert U, Ziero S, Bogetto F. "Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued?". *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:23-28.
156. McDougale CJ, Barr LC, Goodman WK, Pelton GH, Aronson SC, Anand A, Price LH. "Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder". *Am J Psychiatry* 1995; 152:1812-1814.
157. Stamouli S, Lykouras L: Quetiapine-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of five cases. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 396-400.
158. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2007
159. Cia AH, Pérez Rivera R, Flichman A. "Farmacoterapia". Cia AH. *El Trastorno Obsesivo-Compulsivo y su Espectro*. Bs As, Polemos 2007; 135-166.
160. Connor KM, Payne VM, Gadde KM, Zhang W, Davidson JR. "The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients". *J Clin Psychiatry* 2005; 66:49-51.
161. Crane DL. "Ziprasidone as an augmenting agent in the treatment of anxiety-spectrum disorders". *CNS Spectr* 2005; 10:176-179.
162. Denys D, Zohar J, Westenberg HG. "The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence". *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 14, 2004; 11-7
163. Friedman S, Aballah TA, Mohamed O, et al. "Aripiprazole augmentation of clomipramine refractory obsessive-compulsive disorder". *J Clin Psychiatry* 68, 6, June 2007
164. Goodman WK, McDougale CJ, Price LH, et al. "Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psychiatry* 51, 1990; 36-43
165. Hollander E, Baldini RN, Sood E, Pallanti S. "Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study". *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6:397-401.
166. Li X, May RS, Tolbert LC, Jackson WT, Flournoy JM, Baxter LR. "Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study". *J Clin Psychiatry* 2005; 66:736-743.
167. Maina G, Albert U, Ziero S, Bogetto F. "Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued?". *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:23-28.
168. McDougale CJ, Wayne KG, et al. "Dopamine Antagonists in Tic-Related and Psychotic Spectrum Obsessive Compulsive Disorder". *J Clin Psychiatry* 55, (3), 1994, 24-31
169. Pérez Rivera R. "El Espectro Obsesivo-Compulsivo". Cia AH. *El Trastorno Obsesivo-Compulsivo y su Espectro*. Bs As, Polemos 2007; 223-238
170. Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. "Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of the randomized controlled trials". *European Neuropsychopharmacology* 17, 2007; 79-93

171. Wikinski S. Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad. En: Wikinski S, Jufe G. *El tratamiento farmacológico en Psiquiatría*. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2004.
172. Li X, May RS, Tolbert LC. Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(6):736-43.
173. Misri S, Millis L. Obsessive-compulsive disorder in the postpartum open-label trial of quetiapine augmentation. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(6):624-7.
174. Denys D, de Geus F, van Megen H. A double-blind, randomized, placebo-control trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8):1040-1048.
175. Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. "Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of the randomized controlled trials". *European Neuropsychopharmacology* 17, 2007; 79-93
176. Yaryura – Tobías J. A., Neziroglu F. A. *Obsessive compulsive disorders: Pathogenesis, diagnosis and treatment*. New York, USA. Marcel Dekker; 1983
177. Yaryura – Tobías J. A., Neziroglu F. A. *Trastornos Obsesivo – Compulsivos*. Harcourt Brace de España S.A.; 1997
178. Yaryura -Tobías J. A., Neziroglu F. A, Pérez Rivera R, Borda T. "Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo". *Revista de Psiquiatría del Uruguay* 66; 1, 2002; 47-55
179. Yaryura Tobías JA, Neziroglu F, Pérez Rivera RL. "Teoría unificada del trastorno obsesivo-compulsivo". *Acta Psiquiátr Psicol Am Lat* 45, (4), 1999, 339-347.
180. Yaryura Tobías JA, Neziroglu F. "Teorema del trastorno obsesivo-compulsivo". *Salud Mental* 24, (2), 2001, 11-16.
181. Yaryura-Tobias, J.A., & Neziroglu, F.A.. *Obsessive-compulsive disorder spectrum*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1997; 33-65
182. Hollander E, Baldini RN, Sood E, Pallanti S. "Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study". *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6:397-401.
183. Insel TR, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features: a phenomenologic analysis". *Am J Psychiatry* 143, 1986, 1527-1533.
184. Jenike MA, Baer l, et al."Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 143, 1986, 530-532.
185. Jenike M. "An update on obsessive-compulsive disorder". *Bulletin of the Menninger Clinic*. 65, 2001; 4-25
186. Li X, May RS, Tolbert LC, Jackson WT, Flournoy JM, Baxter LR. "Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study". *J Clin Psychiatry* 2005; 66:736-743.
187. Liceaga R, Pérez Rivera R. "Epidemiología del TOC". *Cia AH. El Trastorno Obsesivo-Compulsivo y su Espectro*. Bs As, Polemos 2007; 51-66
188. Maina G, Albert U, Ziero S, Bogetto F. "Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued?". *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:23-28.
189. Shapira NA, Ward HE, Mandoki M, Murphy TK, Yang MC, Blier P, Goodman WK. "A double-blind, placebocontrolled trial of olanzapine addition in fluoxetinerefractory obsessive-compulsive disorder". *Biol Psychiatry* 2004; 55:553-555.
190. Yaryura-Tobias, J.A., & Neziroglu, F.A.. *Obsessive-compulsive disorder spectrum*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1997; 33-65
191. Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, Franz B, Gamel N, Elliott M: Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 353-359.

192. Hollander E, Pallanti S. Current and experimental therapeutics of OCD. En *Neuropsychopharmacology, The Fifth Generation of Progress*. Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff Ch editors. 5º ed. Lipincott Williams & Wilkins: Philadelphia;2002. p. 1647-64.
193. Pallanti S, Hollander E, Goodman WK. A Qualitative analysis of nonresponse: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 14):6-10.
194. Thase ME, Sloan DME. Venlafaxine. En: *Textbook of Psychopharmacology, Third Edition*. Schatzberg AF, Nemeroff ChB editors. 3º ed. American Psychiatric Press: Washington DC;2004. p. 249-60.
195. Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD. Doubleblind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;(3)66:353-9.
196. Pallanti S., Quercioli L., Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2002 Sep;63(9):796-801.
197. Greist JH, Chouniard G, DuBoff E, et al. Double blind parallel comparison of three doses of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 289-295.
198. Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessivecompulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 35: 64-70
199. Jenike MA. Drug treatment of obsessive-compulsive disorders. En: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE. *Obsessive-compulsive disorders. Practical Management*. 3rd ed. Mosby, St Louis, 1998.
200. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 918-924.
201. Mataix-Cols, Rauch SL, Baer L, et al. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 263-268.
202. Math SB, Janardhan Reddy. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Practice* 2007; 61: 1188-1197.
203. Josep Gascón. María José Martín. Pere A Soler Insa. Elena Alea. Alberto Aparicio. Bartolomé Efcacia de la psicocirugía en el trastorno obsesivo compulsivo: Resulatdos preliminares (septiembre 2002) *Rev Psiquiatría Fac Med Bama* 2002;29(6): 398-409.
204. Oscar Meneses Luna, Francisco Javier Valencia Granados, Manuel Hernández Salazar, Angel Mauricio Soriano Psicocirugía en un paciente con trastorno obsesivo compulsivo resistente *Psiquiatría biológica: Publicación oficial de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*, ISSN 1134-5934, Vol. 14,Nº 1,2007 , págs. 40-44
205. Baer L, RAuch SL, Ballantine HT JR, et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder:prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry*.1995;52:384-392.
206. Hay P, Sachdev P, Cumming S, et al. Treatment of obsessive compulsive disorder by psychosurgery. *Acta Psychiatr Scand*.1993;87:197-207.
207. Mindus P, Jenike MA. Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*.1992;15:921-938.
208. Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; (35) Suppl: 79-90.
209. Gascón J. Protocolo Trastorno obsesivo-compulsivo resistente (TOC). Servicio de neurocirugía y de psiquiatría. Hospital Mutua de Terrassa. Barcelona. personal.redestb.es/jgascon/tocsel.htm
210. Hollander E, Bienstock CA; Koran LM, Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of- the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 6):20-9.
211. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, Carpenter LL, Rezaei AR, Rasmussen SA: Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin North Am* 2003; 14: 199-212.

212. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT Jr, Martuza R, Cosgrove R, Cassem E, Giriunas I, Manzo PA, Dimino C, Jenike MA: Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder: prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52: 384-392
213. Kim CH, Chang JW, Koo MS, Kim JW, Suh HS, Park IH, Lee HS: Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 283-290.
214. Mindus P, Jenike MA: Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 921-938.
215. Rauch SL, Dougherty DD, Eskandar E, Fischman AJ, Jameson M, Cosgrove GR: PET predictor of OCD response to anterior cingulotomy: replication of findings suggests potential clinical utility [ACNP Annual Meeting 2006 Abstracts]. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(suppl 1): S217.
216. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B: Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999; 354: 1.526.
217. Anderson D, Ahmed A: Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation: case report. *J Neurosurg* 2003; 98: 1.104-1.108.
218. Cristina Lóyzaga / Humberto Nicolini Tratamiento farmacológico del TOC *Salud Mental*, diciembre, año/vol. 23, número 006. 2000
219. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk S, Mathoalon DH, Valentini G, Saksa J, Wu YT, Gueorguieva R, Sanacora G, Malison RT, Krystal JH: Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 424-428.
220. Maletzky B, McFarland B, Burt A: Refractory obsessive compulsive disorder and ECT. *Convuls Ther* 1994; 10: 34-42.
221. Greenberg BD, Price LH., Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, Carpenter LL, Rezai AR, Rasmussen SA: Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 199-212.
222. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang HK, Lemming OM: Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 75-86.
223. Stein DJ, Tonnoir B, Andersen EW: Escitalopram in the treatment of OCD [abstract NR717 plus poster]. Presented at the 159th annual meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, Ont., Canada, May 20-25, 2006.
224. Goodman WK, Ward H, Kablinger A, Murphy T: Fluvoxamine in the treatment of obsessive-compulsive disorder and related conditions. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 5): 32-49.
225. Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A: Clinical characteristics of response to fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 185-192.
226. Gillman PK: The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 100-109.
227. Flament MF, Bisslerbe JC: Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder: comparative studies. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 12): 18-22.
228. Tollefson GD, Birkett M, Koran L, Genduso L: Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(suppl 10): 69-76.
229. Guest Editors: John H. Greist, MD James W. Jefferson, MD Focus APA Lifelong Learning in Psychiatry *Trastorno Obsesivo-compulsivo (I)* American Psychiatric Publishing, Inc., Washington D.C., y Londres, Reino Unido. 2007.



Cite este artículo de la siguiente forma (estilo de Vancouver):

Andrade Martínez JM. Conflictividad laboral y patología psiquiátrica. Repercusiones en incapacidad temporal y patología psiquiátrica. Psiquiatria.com [Internet]. 2011 [citado 24 Ene 2012];15:72. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10401/5166>