

# Tratamiento farmacológico en el trastorno obsesivo-compulsivo

James W. Jefferson, MD; y John H. Greist, MD

La clomipramina se reconoce a menudo en el nacimiento de la psicofarmacología del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)<sup>1</sup>, aunque este mérito corresponde realmente al inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) iproniazid, descritos por Samuel W. Joel en noviembre del 1959<sup>2</sup>. De sus seis pacientes con “psiconeurosis” obsesiva compulsiva todos experimentaron una marcada mejoría en los periodos de seguimiento, que oscilaban entre 5 y 16 meses. No obstante, los IMAOs siguen luchando por definir su papel en el tratamiento del TOC, mientras la clomipramina y los inhibidores más específicos serotoninérgicos SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) se han convertido en los tratamientos farmacológicos de elección.

En Estados Unidos, los estudios multicéntricos controlados con placebo han establecido la eficacia de la clomipramina<sup>3</sup>, fluoxetina<sup>4</sup>, fluvoxamina<sup>5</sup>, paroxetina<sup>6</sup> y sertralina<sup>7</sup> en el tratamiento del TOC (la FDA otorgó a los tres primeros la aprobación de esta indicación en febrero de 1996). A pesar de tales investigaciones, estas “grandes armas” farmacológicas no han matado el trastorno - la mejoría, cuando ocurre, es muchas más veces parcial que completa. Por ejemplo, en el estudio multicéntrico de clomipramina, la reducción media en la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (EOCY-B) fue aproximadamente de 10 puntos, que correspondió a un 40% de mejoría<sup>3</sup>. Los resultados de los estudios multicéntricos de los cuatro SSRI mostraron logros aún menores.

En un meta-análisis que comparaba los estudios multicéntricos de clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina y sertralina se halló que la clomipramina era significativamente más eficaz que los otros tres fármacos<sup>8</sup>. En otros dos metanálisis más recientes se obtuvieron resultados similares<sup>9,10</sup>. A pesar de la utilidad de los metanálisis, quedan cuestiones pendientes en cuanto a la táctica superioridad

de la clomipramina. Por ejemplo, la clomipramina fue el primer fármaco estudiado en los Estados Unidos, y los sujetos que participaron en los estudios era poco probable que hubieran recibido tratamientos previos con medicaciones potencialmente eficaces. Estudios posteriores con SSRI incluyeron proporciones variables de fracasos de tratamiento con la clomipramina y fluoxetina (comercializados en 1988 para el tratamiento de la depresión pero extensamente utilizados para el tratamiento del TOC antes de la aprobación de la FDA en 1994). Así, la inclusión en los estudios recientes de más pacientes resistentes al tratamiento puede haber sesgado negativamente los resultados. En el estudio de la clomipramina una mayor gravedad basal y una duración superior del trastorno podrían haber facilitado una mejoría superior y una respuesta menor en el grupo placebo, respectivamente.

Además, las comparaciones directas de la clomipramina y de los SSRI no han apoyado la observación del metanálisis de que aquella sea más eficaz que estos. Cuando Pigott y col.<sup>11</sup> compararon clomipramina con fluoxetina utilizando un diseño longitudinal doble ciego, con 11 pacientes, no hallaron diferencias significativas, aunque observaron una tendencia a favor de la clomipramina (tanto en el decremento de las puntuaciones de la EOCY-B como en su respuesta preferente).

Actualmente, mayores estudios de diseño paralelo doble ciego han reforzado las similitudes más que las diferencias en la eficacia de la clomipramina y los SSRI. Freeman y col.<sup>12</sup> compararon la clomipramina y fluvoxamina durante 10 semanas en 66 pacientes con TOC y no hallaron diferencias significativas en la reducción media de las puntuaciones de la EOCY-B (7.8 puntos en el grupo

de clomipramina y 8.6 en el grupo de fluvoxamina). Koran y col.<sup>13</sup> hallaron resultados similares en 79 pacientes tratados con clomipramina o fluvoxetina durante 10 semanas. En ambos estudios (así como en los estudios multicéntricos referenciados más arriba), la proporción de retiradas por aparición de acontecimientos adversos no difirió entre la clomipramina y los SSRIs.

Por otro lado, en un estudio comparativo doble ciego de clomipramina o sertralina durante 16 semanas en 168 pacientes con TOC, la proporción de retiradas por efectos secundarios fue substancialmente superior en el grupo de clomipramina (25.6% versus 10.5%)<sup>14</sup>. Por esta razón la sertralina fue más eficaz cuando se utilizó el “análisis de último valor arrastrado”, mientras los fármacos eran de eficacia similar cuando el análisis se restringía a los pacientes que completaron por lo menos 4 semanas de tratamiento. Quizás 50 mg/día fuera una dosis inicialmente demasiado elevada en el caso de la clomipramina. Este estudio (hasta ahora únicamente publicado en forma de resumen) halló una robusta mejoría de 15 puntos en la puntuación de la EOCY-B en el grupo de sertralina en comparación a los menos de 6 puntos obtenidos en el estudio multicéntrico United States (5.57 para sertralina versus 3.41 en placebo)<sup>7</sup>. En el debate sobre la comparación de la eficacia de varios fármacos para el TOC no se ha llegado a una conclusión final. De hecho, ni siquiera se ha llegado a una conclusión en lo referente a la comparación de la tolerabilidad de estos fármacos (no se hallaron diferencias significativas en la proporción de retiradas por acontecimientos adversos en la comparación del metanálisis de los estudios multicéntricos US), sin embargo, la mayoría de clínicos estarían de acuerdo en que los SSRIs tienen un perfil de efectos secundarios mejor que el de la clomipramina.

Dado que es habitual, en la monoterapia del TOC, la frustrante falta y parcial respuesta, los clínicos muy a menudo se plantean pasar a un fármaco distinto o utilizar una estrategia de aumento. Hasta ahora ningún estudio ha comparado directamente los méritos de estas dos posturas. Afortunadamente, fracasar en la respuesta a uno de los fármacos para el TOC no garantiza el fracaso en la respuesta a otro (aunque reduce la posibilidad). Por ejemplo, en el

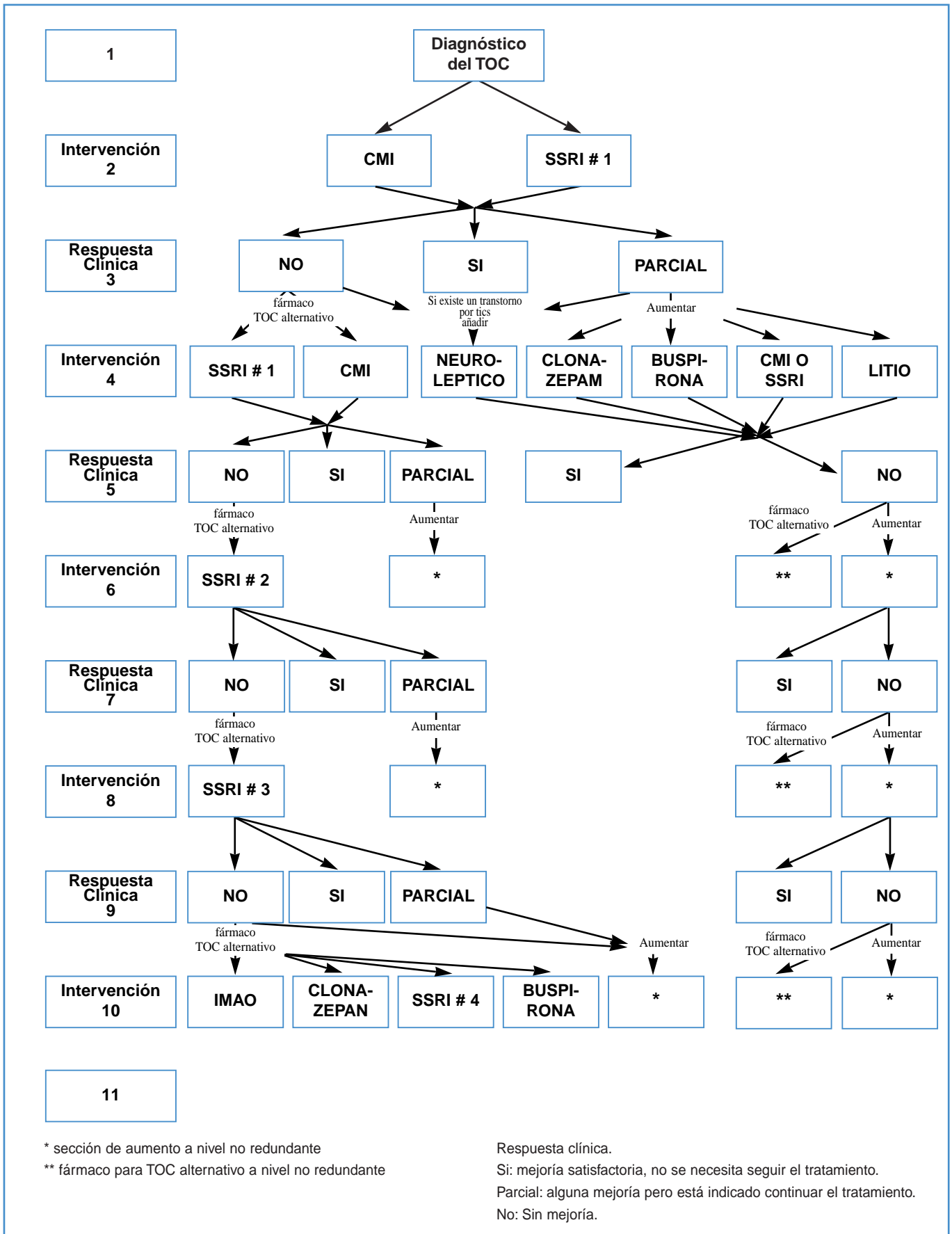
estudio multicéntrico de fluvoxamina<sup>5</sup>, el 19% de los pacientes que había fracasado en un ensayo anterior con clomipramina o fluvoxetina respondió a fluvoxamina. Dado que los resultados de una amplia gama de estrategias de aumento no han sido de un éxito aplastante (véase más abajo), nosotros hemos tendido a pasar a otro fármaco para el TOC cuando un ensayo clínico adecuado ha fracasado (falta de respuesta o intolerancia) y a utilizar estrategias de aumento cuando ha habido mejoría parcial aunque menos satisfactoria.

En la primavera de 1993, se realizó un seminario en Bethesda, Maryland, para desarrollar algoritmos para el tratamiento de las condiciones psiquiátricas mayores, dentro del International Psychopharmacology Algorithm Project. Un subcomité desarrolló un algoritmo para el tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo<sup>15</sup>. Este algoritmo, a su vez, supuso la fundación del algoritmo más complejo que se presenta en este artículo (Figura).

## DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

No podemos recalcar la necesidad de tratamiento con una dosis y duración adecuadas antes de concluir que un fármaco para TOC es ineficaz. Aunque no es infrecuente observar diferencias estadísticamente significativas entre placebo y fármaco ya a las 2 o 3 semanas (2 semanas en los ensayos multicéntricos de clomipramina y sertralina), la respuesta clínica puede retrasarse considerablemente (4 semanas en el estudio multicéntrico con fluvoxetina y 6 semanas en el de fluvoximina); por eso se recomienda un ensayo de 10 a 12 semanas antes de concluir la no eficacia<sup>16</sup>.

¿Cuál es la dosis adecuada de un fármaco para el TOC? En los estudios multicéntricos que utilizaron comparaciones de dosis fija, las dosis inferiores fueron a menudo eficaces; por lo tanto, se deberá evitar la escalada rápida de dosis, especialmente porque las retiradas por efectos secundarios son más frecuentes en dosis superiores. Con respecto a fluvoxetina, 20, 40 y 60 mg/día fueron igualmente eficaces (con una tendencia a favor de los 60 mg), mientras las retiradas por circunstancias adversas fueron aproximadamente 4 veces superiores en los 40 y 60 mg<sup>4</sup>. Sin embargo, con paroxetina, 40 y 60 mg/día fueron



más eficaces que el placebo, pero la eficacia de 20 mg no superó la del placebo<sup>6</sup>. Los resultados del estudio multicéntrico de sertralina fueron confusos porque 50 y 20 mg/día se diferenciaron del placebo en las 4 medidas de eficacia mientras 100 mg/día superaron al placebo en una sola medida de eficacia<sup>7</sup>.

Ni el estudio de clomipramina ni el de fluvoxamina plantearon la cuestión de la dosis mínima eficaz porque cada uno utilizó una posología flexible<sup>35</sup>. Sospechamos que a veces se prescriben dosis superiores a las necesarias en los fármacos para el TOC porque los clínicos se impacientan si la respuesta no se manifiesta rápidamente. Por ejemplo, en un estudio de interrupción de clomipramina, Pato y col.<sup>17</sup> trataron con éxito con una dosis diaria media de 165 mg a pacientes que se había mantenido previamente con 270 mg/día.

En general, una prueba con un fármaco para el TOC no debería considerarse completa hasta que el paciente se haya tratado con una dosis diaria mínima de las siguientes (asumiendo tolerabilidad): clomipramina 250 mg, fluoxetina 60 mg, fluvoxamina 300 mg, paroxetina 60 mg y sertralina 200 mg. Hay informes aislados de dosis incluso superiores que fueron eficaces, por lo tanto queda la posibilidad de aumentar estas recomendaciones (aunque es una opción poco documentada). En vistas al aumento de riesgo de ataque con niveles elevados de clomipramina en sangre, se aconseja mantener el control de los niveles en sangre cuando se utilicen dosis superiores.

## COMORBILIDAD

Los ensayos clínicos pre-marketing, se centran en el establecimiento de la eficacia de un fármaco determinado en un trastorno relativamente “no contaminado”. Es importante estar seguro de que un fármaco para el TOC funciona directamente sobre el TOC y no indirectamente mediante el beneficio sobre una condición asociada como la depresión. Esta cuestión la planteó Marks y col.<sup>18</sup> que se preguntaban si clomipramina era algo más que un simple antidepresivo (lo es). Fuera del entorno de investigación, es frecuente que el TOC coexista con una o más condiciones que pueden tener una mayor influencia sobre la elección del tratamiento y el resultado. Por

ejemplo un paciente con trastorno bipolar y TOC casi siempre requerirá un estabilizador del humor y un fármaco para el TOC; un paciente con trastorno de pánico y TOC podrá funcionar bien, sólo con un fármaco para TOC porque todos tienen actividad anti-pánico, pero necesitará una dosis de inicio inferior a la usual para evitar sobreestimulación; y un paciente con abuso de sustancias y TOC puede esperarse que evolucione pobremente con cualquier fármaco para el TOC a menos que se controle el abuso de sustancias.

## TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS.

**La terapia de conducta**, es un tratamiento eficaz para el TOC bien establecido que utilizó los principios de exposición con prevención de respuesta. En manos de terapeutas de conducta con experiencia, las proporciones de respuesta son impresionantes y persistentes<sup>19, 20</sup>. Desgraciadamente, aproximadamente el 25% de pacientes la rechazan, no la cumplen o fracasan a la hora de beneficiarse de la terapia de conducta y, lo más problemático, es lo difícil que es encontrar “buenos” terapeutas de conducta y rara vez se ofrece a los pacientes. Recientemente, la terapia de conducta asistida por ordenador parece prometedora al facilitar su disponibilidad. Los clínicos experimentados creen que una combinación de terapia de conducta y farmacoterapia puede ser el abordaje más productivo en el tratamiento del TOC, aunque esto queda por establecerse mediante estudios bien diseñados.

En general, **la terapia electroconvulsiva (TEC)** no se ha considerado un tratamiento útil para el TOC, excepto quizás cuando existe una depresión asociada grave<sup>21</sup>. Sin embargo, los informes de casos y las series de casos sugieren que el TEC puede jugar un papel en aquellos pacientes resistentes a otros tratamientos. En una revisión retrospectiva de 32 pacientes con TOC tratados con TEC entre 1979 y 1991, Maletzky y col.<sup>21</sup> concluyeron que la mayoría de pacientes mejoraron considerablemente, algunos tuvieron beneficios de larga duración, los deprimidos y los no deprimidos respondieron igual de bien, y el TOC mejoró independientemente de la depresión. En general, por razones bien expuestas por Jenike y Rauch, el entusiasmo hacia la

TEC como tratamiento del TOC sigue siendo bajo<sup>22</sup>.

La neurocirugía (para algunos todavía psicocirugía) en forma de procedimientos como una capsulotomía anterior, cingulotomía anterior, y tractotomía subcaudal, ha sido una intervención eficaz y relativamente segura para algunos sujetos con TOC incapaces y resistentes a otros tratamientos<sup>23-25</sup>. El uso del llamado cuchillo gamma ha obviado la necesidad de hacer agujeros y ha hecho posible un estudio controlado con placebo que actualmente espera hallar soporte.

## LAS MONOTERAPIAS CON LÁSER

La afirmación de que ningún fármaco a parte de los SSRI (inhibidores de la recaptación de serotonina) son una monoterapia eficaz del TOC es pobre, pero no totalmente infundada. En un estudio longitudinal, randomizado, doble ciego, de 6 semanas de duración, con 18 pacientes, la **buspirona** (dosis diaria media 58 mg) y la **clomipramina** (dosis diaria media 225 mg) fueron igualmente eficaces (decremento de 6 a 7 puntos en la EOCB-Y)<sup>26</sup>. La duración relativamente breve del estudio y la incapacidad de utilizar datos longitudinales por los efectos de arrastre limitan la generalización de los resultados. Más recientemente, buspirona (10 mg TID) indujo una remisión sostenida en un paciente con TOC grave que había fracasado en responder adecuadamente a todos los otros tratamientos para el TOC, incluyendo una leucotomía<sup>27</sup>. Estas observaciones, junto a algunos informes negativos abiertos de monoterapia de buspirona<sup>28</sup> y respuestas mixtas al aumento de buspirona (véase más abajo), dejan sin resolver el papel que este fármaco juega en el tratamiento del TOC.

Se puede decir casi lo mismo de los ansiolíticos con benzodiazepina como tratamiento del TOC; los informes de casos y series abiertas han proporcionado resultados mixtos pero prometedores<sup>29,30</sup> y un estudio doble ciego ha sido sorprendentemente positivo<sup>31</sup>. Hewlett y col., utilizando un diseño longitudinal múltiple, doble ciego, de 6 semanas de duración, hallaron que **clonazepam** (dosis media diaria 6.85 mg) era a las 3 semanas significativamente más eficaz que clomipramina, clonidina y difenidramina e igualmente eficaz que la clomipramina (dosis media diaria 239 mg) a las 6 semanas (aunque la mejoría con clo-

nazepam alcanzaba una meseta a las 3 semanas mientras la mejoría con clomipramina “seguida aumentando” a las 6 semanas). Cinco de los 25 pacientes tratados con clonazepam no pudieron completar el estudio debido a “depresión suicida, irritabilidad extrema o intoxicación”. En la actualidad clonazepam tiene más el papel de un agente de aumento (véase más abajo), aunque sigue siendo una monoterapia alternativa para aquellos casos resistentes a otros tratamientos. Una observación curiosa en este estudio fue la **difenidramina** (dosis media diaria 237 mg), este llamado placebo activo produjo una reducción significativa en los síntomas del TOC mientras el cuarto fármaco, **clonidina** (dosis media diaria 0.83 mg) no la consiguió.

A pesar del alentador informe en 1959 de Joel<sup>2</sup>, los IMAOs siguen siendo tratamientos para el TOC poco estudiados (aunque prometedores). En un estudio abierto, Joffe y Swinson<sup>32</sup> obtuvieron una mejoría “moderada” en 7 pacientes de 17 (41%) que no habían respondido a clomipramina utilizando **tranilcipromina** (dosis media diaria 66 mg). En un diseño paralelo, doble ciego, de 12 semanas de duración, comparando la **fenelzina** (dosis máxima diaria 75 mg) con la clomipramina (dosis máxima diaria 225 mg) en 30 pacientes con TOC, los dos fármacos se mostraron igualmente eficaces<sup>33</sup>.

En la mitad de la década de los 80, **trazodona**, debido a sus efectos variados sobre la serotonina, disfrutó de una breve prominencia clínica como fármaco potencial para el TOC. Un estudio abierto informó de mejoría leve general en nueve pacientes resistentes a clomipramina tratados con monoterapia de trazodona (dosis máxima diaria 500 mg), mientras tres mostraron una marcada<sup>34</sup> mejoría. Sin embargo la historia de la trazodona sufrió un retroceso cuando un estudio controlado con placebo, doble ciego, de 10 semanas de duración, con 21 pacientes TOC fue negativo<sup>35</sup>. Aunque la dosis media diaria fue relativamente baja (235 mg), 2 casos de 13 (15%) se retiraron por efectos secundarios. Después de todo, la trazodona se ha estudiado inadecuadamente como tratamiento del TOC pero al no estar ya bajo la protección de la patente es poco probable que se hagan futuras investigaciones. El interés se ha desplazado a un fármaco similar, la **nefazodona**, y a un inhibidor de serotonina/norepinefrina, **venlafaxina**, que

está siendo sometido a estudio preliminar.

Varios otros fármacos han sido descritos como monoterapias potenciales del TOC, pero existen pocas evidencias que apoyen su uso. En una comparación doble ciego, de 4 semanas de duración, **triptofan** (3 g/día) no se diferenció significativamente del placebo, aunque el primero obtuvo una tasa de respuesta del 26.1% versus 9.4% del placebo<sup>36</sup>. Las alteraciones de los niveles de CSF oxitocina y vasopresina en el TOC motivó ensayos clínicos con estos fármacos, pero hasta hoy han sido decepcionantes. **Oxitocina** intranasal fue ineficaz en seis pacientes TOC en comparación con otro grupo placebo durante un periodo de 6 semanas<sup>37</sup>. Ni la **vasopresina** ni oxitocina intranasal resultaron beneficiosas administradas bajo condición de ciego a 3 pacientes con TOC<sup>33</sup>. En un estudio abierto, se trataron a cuatro mujeres TOC con el antiandrógeno acetato de **ciproterona** durante 10 días al mes mostrando alguna mejoría en los síntomas OC<sup>39</sup>. Ante la remisión completa de la tricotilomanía de una paciente tratada con **progestina** y ante el hecho de que los veterinarios utilizan la progestina para tratar conductas similares a las del TOC en animales, se sugirió la realización de ensayos clínicos con este compuesto<sup>40</sup> pero aparentemente no se llevaron a cabo.

Los **fármacos antipsicóticos** no se tienen en alta estima como monoterapia del TOC, aunque, para ser justos, debemos decir que en este sentido no se han estudiado adecuadamente<sup>41,42</sup>. La ausencia de entusiasmo se ha desarrollado a partir de la experiencia clínica general de años y del riesgo a largo plazo de estos fármacos. Sin embargo, cuando todas las otras opciones fracasan, la mejoría puede hallarse en lugares inesperados. Un paciente con TOC extremadamente severo refractario a las varias medicaciones, la terapia de conducta, la TEC, y capsulotomía, respondió a 600 mg diarios de **clozapina**<sup>43</sup>. En el seguimiento a los 4 meses, la puntuación de la EOCB-Y había descendido de 39 a 19. Por otro lado, existen informes de síntomas obsesivos-compulsivos que aparecen o empeoran durante el curso del tratamiento de esquizofrenia con clozapina<sup>44-46</sup> o risperidona<sup>47,48</sup>.

## ESTRATEGIAS DE AUMENTO

Dado que la respuesta al tratamiento de las monoterapias del TOC a menudo es inferior a la ideal, se ha pensa-

do mucho en estrategias para convertir las respuestas parciales en completas y la falta de respuesta en respuesta<sup>49</sup>. El aumento es uno de los abordajes. El concepto fue promulgado por DeMontigny y col. que obtuvieron un notable éxito en el tratamiento de la depresión refractaria al añadir litio a un antidepresivo convencional anteriormente ineficaz<sup>50</sup>.

De acuerdo con Price, el aumento es la “adición de un segundo fármaco o más al tratamiento farmacológico actualmente en curso con el fin de intensificar la farmacodinámica específica y los efectos terapéuticos del fármaco actual”<sup>51</sup>. El autor diferencia el aumento de la combinación, la cual define como el “uso simultáneo de dos o más fármacos distintos (uno de los cuales puede ser el fármaco actual), cada uno de los cuales tiene un mecanismo de acción distinto”. En consecuencia, el autor concluye que “la terapia de aumento difiere de la combinación de terapias al no hacer asunciones con respecto a la eficacia independiente de cada fármaco”. En la práctica, sin embargo, esta distinción se enturbia y, para ser lo más extensos posible, vamos a considerar todos los abordajes de tratamiento farmacológico que impliquen más de una medicación como estrategia de aumento.

Cuando los pacientes mejoran durante el curso de la estrategia de aumento, deben considerarse varias explicaciones posibles. En primer lugar, puede haber una única interacción farmacodinámica entre los dos fármacos (p.e., litio y clomipramina ambos facilitando la neurotransmisión de serotonina). En segundo lugar, puede darse una interacción farmacocinética (p.e., un SSRI inhibiendo el metabolismo de clomipramina y aumentando su nivel en sangre). Además, la mejoría puede no estar relacionada con el efecto del fármaco (p.e., una remisión espontánea, aunque es mucho más posible en depresión que en el TOC). También puede producirse “pseudoaumento” (p.e., la mejoría puede no estar relacionada con el fármaco añadido sino con la mayor duración del primer fármaco o la mejoría puede no estar relacionada con el fármaco original sino con la medicación añadida). Finalmente, la mejoría puede ocurrir indirectamente mediante el efecto que el fármaco añadido tiene sobre una condición comórbida (p.e., el litio mejora la depresión asociada y los síntomas OC

mejoran indirectamente).

## Aumento con Litio

Como ocurren a menudo con los nuevos tratamientos prometedores, los informes iniciales del aumento con litio fueron bastante favorables<sup>52-54</sup>. Por ejemplo, 3 semanas después de añadir litio, un paciente con una historia de 18 meses de TOC que no había respondido a 8 semanas de monoterapia con 200 mg diarios de desipramina “mejoró espectacularmente, se liberó de las compulsiones y se reincorporó al trabajo”<sup>53</sup>.

Desgraciadamente, dos estudios doble ciego de aumento con litio han resultado negativos<sup>55,56</sup>. Pigott y col. no hallaron mejoría en los síntomas obsesivos-compulsivos al añadir litio durante 4 semanas en 16 sujetos con respuesta parcial a la clomipramina, aunque el 44% de los pacientes obtuvieron una reducción de al menos un 25% en las puntuaciones de depresión. En dos estudios de aumento con litio controlados con placebo en pacientes sin respuesta a la fluvoxamina un estudio de 2 semanas de duración, (n=20) y otro de 4 semanas, (n=10), McDougale y col. obtuvieron una respuesta del 18% (2 de 11) y 0% (0 de 5) respectivamente. Los autores concluyeron que el aumento con litio “no es una estrategia de tratamiento eficaz en la mayoría de pacientes TOC que son refractarios a los inhibidores de la recaptación 5-HT”. En base a los resultados de los estudios controlados, es difícil esperar mucho del aumento con litio en el tratamiento del TOC resistente, aunque informes favorables de casos sugieren que pueden darse excepciones.

## Aumento con Bupiriona

La bupiriona resultó ser tan eficaz como la clomipramina en el tratamiento del TOC (por lo menos en un estudio pequeño, no replicado<sup>24</sup>) y prometedor como agente de aumento en una serie abierta (n=11)<sup>57</sup>, sin embargo no mostró mejoras en tres estudios de aumento, controlados con placebo a doble ciego (clomipramina<sup>58</sup>, fluoxetina<sup>59</sup> y fluvoxamina<sup>60</sup>). No obstante, no podemos descartar el aumento con bupiriona como totalmente ineficaz. Por ejemplo, Pigott y col. Hallaron que 4 pacientes de 19 obtuvieron una reducción del 25% en los síntomas OC con el

aumento, sugiriendo así un subgrupo de pacientes con respuesta a la bupiriona<sup>55</sup>. De modo similar, en el estudio de Grady y col.<sup>59</sup> un paciente tratado con bupiriona mostró una respuesta clínicamente significativa (versus ninguno del grupo placebo). Por otro lado, McDougale y col. Hallaron que mientras 2 pacientes de 19 respondían al aumento con bupiriona, solo 2 de 14 respondieron bien en el placebo<sup>60</sup>.

En resumen, aunque el aumento con bupiriona puede obtener ocasionalmente una respuesta favorable, no parece ser un tratamiento consistentemente eficaz. Además, se ha dado un caso de empeoramiento de las obsesiones<sup>61</sup> y otro de una crisis epiléptica<sup>62</sup> durante el tratamiento con una combinación de bupiriona y fluoxetina.

## Aumento con fármacos antipsicóticos

En un estudio abierto con pacientes TOC que habían fracasado en la respuesta a fluvoxamina (n=4) o fluvoxamina y litio (n=13), 9 pacientes de 17 (53%) mejoraron mucho al añadir un neuroléptico (pimozida, tioridazina o tiotixena)<sup>63</sup>. Los pacientes con respuesta obtuvieron un decremento espectacular (62%) en la puntuación total de la EOCB-Y. El trastorno por tics múltiples o el trastorno de personalidad esquizotípica se ha asociado con una respuesta positiva a la estrategia de aumento con neurolépticos. Cuando los mismos investigadores realizaron un estudio doble ciego de 4 semanas de duración con aumento neuroléptico en pacientes TOC refractarios a fluvoxamina (n=34), 11 pacientes de 17 (65%) respondieron al haloperidol (dosis media diaria 6.2 mg) y ninguno al placebo (0 de 17)<sup>64</sup>. La presencia comórbida de un trastorno crónico de tics (Síndrome de Tourette o trastorno crónico de tics motores) predijo la respuesta positiva al aumento con haloperidol (8 respuestas de 8 versus 3 de 9 sin tics), y la única respuesta significativa clínica y estadísticamente ocurrió en ese grupo. Recientemente, Jacobsen describió brevemente una respuesta positiva en un estudio abierto de aumento con risperidona en 5 pacientes TOC refractarios al tratamiento (media de reducción en la EOCB-Y: 12.4)<sup>65</sup>.

En general, el aumento con fármacos antipsicóticos parece ser una estrategia viable en el tratamiento del TOC

con trastorno crónico de tics comórbido. Queda por establecer si es también eficaz en pacientes con trastornos que rayan el espectro psicótico OC (TOC sin insight, TOC y trastorno de personalidad esquizotípica, TOC y trastorno delirante)<sup>66</sup>.

Obviamente, los beneficios del tratamiento a largo plazo con neurolépticos deben sopesarse junto con el riesgo de disquinesia tardía.

### Otras estrategias de aumento

En un estudio longitudinal, doble ciego controlado con placebo, en pacientes con respuesta parcial a clomipramina y fluoxetina (n=18), el aumento con clonazepam produjo una mejora significativa en los síntomas de ansiedad y efectos “antiobsesivos posibles”<sup>67</sup>. En pequeños estudios doble ciego no se hallaron beneficios al añadir ondansetron (un antagonista de los receptores 5-HT3) a la fluvoxamina<sup>68</sup>, ni al añadir ritanserín (un antagonista de los receptores 5-HT2) a la fluvoxamina<sup>69</sup> ni al añadir triyodotironina (T3) a la clomipramina<sup>56</sup>.

A parte de estos estudios controlados existen informes de casos que pueden ser de interés para los clínicos frustrados por otros caminos. Incluyen clonidina<sup>70</sup>, aminoglutetimida (un inhibidor de la síntesis de esteroides de la corteza adrenal)<sup>71</sup>, bromocriptina<sup>72</sup>, fenfluramina<sup>73</sup>, trazodona<sup>74</sup>, valproato (utilizado como pretratamiento para conseguir, que fármacos TOC previamente no tolerados, se toleren)<sup>75</sup> y triptofan<sup>76</sup>.

Los clínicos a menudo combinan dos fármacos TOC cuando uno resulta ineficaz, sin embargo, sorprendentemente existen pocas publicaciones que apoyen este abordaje. La combinación de clomipramina y fluoxetina se ha mostrado beneficiosa en adultos (n=4)<sup>77</sup> y en adolescentes (n=6)<sup>78</sup>, pero en otra situación, un paciente experimentó una crisis epiléptica con la esta combinación (posiblemente relacionada con la inhibición del metabolismo de clomipramina producida por la fluoxetina)<sup>79</sup>. Se necesita mucha más investigación antes de poder situar la eficacia y seguridad de la combinación de varios fármacos TOC en la perspectiva adecuada.

### CONCLUSIÓN

El tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo

requiere una mezcla de ciencia y arte. Los clínicos se guían por los resultados de los estudios controlados bien diseñados, las series de casos, los informes ocasionales, la opinión de los expertos, y su propia experiencia clínica. Desgraciadamente, un fármaco que funciona bien en estudios de investigación utilizando pacientes cuidadosamente seleccionados puede no mostrar una eficacia similar y tolerancia en la práctica clínica. Se propone un algoritmo de abordaje para el tratamiento farmacológico del TOC para proporcionar guías dentro de un marco flexible que permita que el tratamiento progrese de manera lógica. Un algoritmo no es un conjunto rígido de normas; más bien representa la actual opinión de los sujetos que tienen experiencia en el tratamiento del TOC. Debe permanecer abierto a la incorporación de nuevos avances en el tratamiento. Por último, la farmacoterapia es uno de los aspectos del tratamiento global del trastorno obsesivo compulsivo. La terapia debe ser cuidadosamente personalizada y debe incorporar estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas.

## BIBLIOGRAFIA

1. van Renynghe de Voxxrie G. Use of anafраниl (G 34586) in obsessive neuroses. *Acta Neurol Belg.* 1968;68:787-792.
2. Joel SW. Twenty month study of iproniazid therapy. *Dis Nerv Syst.* 1959;20:14.
3. 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.
4. Tollefson GD, Rampey AH Jr, Potvin JH, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:559-567.
5. Rasmussen S, Goodman WK, Greist JH, et al. Fluvoxamine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multi-center double-blind placebo-controlled study in outpatient. *Am J Psychiatry.* In Press.
6. Wheadon DE, Bushnell WD, Steiner M. A fixed dose comparison of 20, 40 or 60 mg paroxetine to placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. In: Abstracts of Panels and Posters presented at the Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology; Honolulu, Hawaii; December 13-17,1993.
7. Greist J, Chouinard G, Duboff E, et al. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52:289-295.
8. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52:53-60.
9. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, et al. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder; a meta-analysis review. *Br J Psychiatry* 1995;166:424-443.
10. Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;10:11-18.
11. Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE, et al. Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: behavioral and biological results. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:926-932.
12. Freeman CPL, Trimble MR, Deakin JFW, et al. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry.* 1994;55:301-305.
13. Koran LM, McElroy SL, Davidson JRT, et al. Fluvoxamine versus clomipramine for OCD: a double-blind comparison. *APA Annual Meeting, New Research Abstracts;*1995:150.
14. Bisslerbe JC, Wiseman RL, Goldberg MS, et al. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with OCD. *APA Annual Meeting, NEW Research Abstracts;*1995:173.
15. Jefferson JW, Altman M, Jenike MA, et al. Algorithm for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull.* 1995;31:487-500.
16. Rasmussen SA, Eisen JL, Pato MT. Current issues in the pharmacologic management of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1993; 54(suppl 6):4-9.
17. Pato MT, Hill JL, Murphy DL. A clomipramine dosage reduction study in the course of long-term treatment of obsessive-compulsive disorder patients. *Psychopharmacol Bull.* 1990;26:211-214.
18. Marks IM, Stern RS, Mawson D, et al. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals, I. *Br J Psychiatry.* 1980;136:1-25.
19. Baer L. Behavior therapy for obsessive compulsive disorder in the office-based practice. *J Clin Psychiatry.* 1993;54(suppl 6):10-15.
20. Dar R, Greist JH. Behavior therapy for obsessive compulsive disorder. *Psychiatr ;Clin North Am.* 1992;15:885-894.
21. Maletzky BM, McFarland B, Burt A. Refractory obsessive compulsive disorder and ECT. *Convuls Ther.* 1994;10:34-42.
22. Jenike MA, Rauch SL, ECT for OCD: Drs. Jenike and Rauch reply. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:81-82. Letter.
23. 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.
24. Hay P, Sachdev P, Cumming S, et al. Treatment of obsessive compulsive disorder by psychosurgery. *Acta Psychiatr Scand.* 1993;87:197-207.
25. Mindus P, Jenike MA. Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1992;15:921-938.
26. Pato MT, Pigott TA, Hill JL, et al. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1991;148:127-129.
27. Farid BT, Bulto M. Buspirone in obsessional compulsive disorder: a prospective case study. *Pharmacopsychiatry.* 1994;27:207-209.
28. Jenike MA, Baer L. An open trial of buspirone in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1988;145:1285-1286.
29. Stein DJ, Hollander E, Mullen LS, et al. Comparison of clomipramine, alprazolam and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Human Psychopharmacology.* 1992;7:389-395.
30. Hewlett WA. The use of benzodiazepines in obsessive compulsive disorder and Tourette's syndrome. *Psychiatric Annals.* 1993;23:309-316.
31. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12:420-430.
32. Joffe RT, Swinson RP. Tranylcypromine in primary obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders.* 1990;4:365-367.
33. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, et al. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder: a controlled clinical trial. *Br J Psychiatry.* 1992;161:665-670.
34. Hermesh H, Aizenberg D, Munitz H. Trazodone treatment in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13:322-328.
35. Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS, et al. A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12:156-162.
36. Montgomery SA, Fineberg N, Montgomery D, et al. L-tryptophan in obsessive compulsive-a placebo controlled study (Abstract from the V Congress of the European College of Neuropsychopharmacology. Marbella, Spain: October 18-21. 1992:127). *Eur Neuropsychopharmacol.* 1992;2:384-385.
37. Den Boer JA, Westenberg HG. Oxytocin in obsessive-compulsive disorder. *Peptides.* 1992;13:1083-1085.
38. Salzberg AD, Swedo SE. Oxytocin and vasopressin obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:713-714.
39. Casas M, Alvarez E, Duro P, et al. Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive neurosis. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;73:221-222.
40. Perciaccante M, Perciaccante RG. Progesterone treatment for obsessive-compulsive disorder. *Psychosomatics.* 1993;34:284-285.
41. Zohar J, Zohar-Kodouch RC, Kinder S. Current concepts in the pharmacological treatment of the obsessive-compulsive disorder. *Drugs.* 1992;43:210-218.
42. McDougle CJ, Goodman WK, Price LH. Dopamine antagonists in tic-related and psychotic spectrum obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55(suppl3):24-31.
43. Young CR, Bostic JQ, McDonald CL. Clozapine and refractory obsessive-compulsive disorder: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 1994;14:209-211.
44. Baker RW, Chengappa KNR, Baird JW, et al. Emergence of obsessive

- compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:439-441.
45. Levkovitch Y, Kronenberg Y, Gaoni B. Can clozapine trigger OCD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:263.
46. Allen L, Tejera C. Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1096-1097.
47. Remington G, Adams M. Risperidone and obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14:358-359.
48. Kopala L, Honer WG. Risperidone, serotonergic mechanisms, and obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1714-1715.
49. Jenike MA. Augmentation strategies for treatment-resistant obsessive compulsive disorder. *Harvard Review of Psychiatry*. 1993;1:17-26.
50. de Montigny C, Cournoyer G, Morissette R, et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant resistant unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:1326-1334.
51. Price LH. Pharmacological strategies in refractory depression. In: Tasman A, Goldfinger SM, Kaufmann CA, eds. *American Psychiatric Press Review of Psychiatry*. Vol 9. Washington, DC: American Psychiatric Press;1990:116-131.
52. Golden RN, Morris JE, Sack DA. Combined lithium-tricyclic treatment of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1988;23:181-185.
53. Eisenberg J, Ansin G. Lithium as an adjunct treatment in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1985;142:663.
54. Feder R. Lithium augmentation of clomipramine. *J Clin Psychiatry*. 1988;49:458.
55. McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, et al. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11:175-184.
56. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, et al. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11:242-248.
57. Markovitz PJ, Stagno SJ, Calabrese JR. Buspirone augmentation of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1990; 147:798-800.
58. 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*. 1992;12:11-18.
59. Grady TA, Pigott TA, L'Heureux F, et al. Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150:819-820.
60. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150:647-649.
61. Tanquary J, Masand P. Paradoxical reaction to buspirone augmentation of fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:377.
62. Grady TA, Pigott TA, L'Heureux F, et al. Seizure associated with fluoxetine and adjuvant buspirone therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12:70-71.
63. McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, et al. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1990;147:652-654.
64. 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 tics. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:302-308.
65. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of severe affective illness and refractory. *APA Annual Meeting, New Research Abstracts*. 1995:129.
66. Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder with psychotic features. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:373-379.
67. Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS, et al. A controlled trial of clonazepam augmentation in OCD patients treated with clomipramine or fluoxetine. *APA Annual Meeting, New Research Abstracts*; 1992:82.
68. Smeraldi E, Mundo E, Erzegovesi S. 5HT-3 receptor and antiobsessional effect. *Human Psychopharmacology*. 1992;7:291-292.
69. Erzegovesi S, Ronchi P, Smeraldi E. 5HT-2 receptor and fluvoxamine effect in obsessive-compulsive disorder. *Human Psychopharmacology* 1992;7:287-289.
70. Lipsedge MS, Prothero W. Clonidine and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1987;144:965-966.
71. Chouinard G, Belanger MC, Sultan S, et al. Potentiation of fluoxetine by aminoglutethimide steroid suppression in OCD: a case report. *APA Annual Meeting, New Research Abstracts*; 1995:162.
72. Ceccherini-Nelli A, Guazelli M. Treatment of refractory OCD with the dopamine agonist bromocriptine. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:415-416.
73. Lipsedge MS, Prothero W. Clonidine and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1987;144:965-966.
74. Swerdlow NR, Andia AM. Trazodone-fluoxetine disorder. *Am J Psychiatry*. 1989;146:1637.
75. Delito JA. Valproate pretreatment for the difficult-to-treat patient with OCD. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:500.
76. Rasmussen SA. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1994;141:1283-1285.
77. Browne M, Horn E, Jones TT. The benefits of clomipramine-fluoxetine combination in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry*. 1993;38:242-243.
78. Simeon JG, Thatté S, Wiggins D. Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26:285-290.
79. Sternbach H. Fluoxetine-clomipramine interaction. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:171-172.