

¿Es posible llegar a un consenso en cuanto a la farmacoterapia del trastorno obsesivo compulsivo?

Christo Todorov, MD, MSc, CSPQ; Mark H Freston, PhD; Francis Borgeat, MD, MSc, FRCPC

Objetivo: Analizar la eficacia y la tolerabilidad de la clomipramina en comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (OCD, por sus siglas en inglés), teniendo en cuenta la reciente recomendación de las orientaciones de tratamiento consensuadas por los expertos de utilizar clomipramina después de 2 ó 3 ensayos fallidos con los SSRI.

Método: Se analizó de manera crítica la literatura concerniente a la farmacoterapia del OCD.

Resultados: La conclusión de las investigaciones de que se dispone no es concluyente pero sugiere que la clomipramina posee una mayor eficacia antiobsesiva que los SSRI. Además, cuando se suministra la clomipramina a los pacientes de una manera positiva y con dosis adecuadas, pequeñas al principio que luego se incrementan gradualmente, parece que puede ser tolerada junto a los SSRI.

Conclusión: Las opiniones recientes que dicen que la clomipramina debe utilizarse en el tratamiento del OCD tras 2 ó 3 ensayos fallidos con los SSRI, no están refrendadas por los resultados de las investigaciones. Tanto la clomipramina como los SSRI pueden utilizarse como un primer tratamiento para el OCD.

Las Orientaciones de Tratamiento Consensuadas por Expertos, recientemente publicadas, para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (OCD) contienen las opiniones que existen en la actualidad sobre esta materia. Estas orientaciones pueden ayudar a los especialistas a tener un conocimiento actualizado de los tratamientos actuales disponibles para el OCD, así como orientarles allí donde “la literatura no ha respondido del todo bien a cuestiones cruciales” (1). Sin embargo, en al menos un caso, estas orientaciones deben seguirse con precaución. Este artículo examina la recomendación de utilizar la clomipramina tras 2 ó 3 intentos fallidos con los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI).

Esta recomendación refleja la asunción generalizada de que la clomipramina y los SSRI son igualmente efectivos pero que éstos últimos se toleran mejor. En consecuencia, se ha llegado a la conclusión de que la primera opción para el tratamiento farmacológico del OCD deben ser los SSRI. No obstante, ¿se apoyan dichas conclusiones en los datos publicados de que se dispone? El siguiente artículo muestra una revisión crítica de las pruebas de la eficacia y la tolerabilidad de

la clomipramina en comparación con los SSRI en el tratamiento del OCD.

Resultados de los estudios metaanalíticos

Tras una revisión de cuatro grandes ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo de clomipramina (n=520), fluoxetina (n=355), sertralina (n=325) y fluvoxamina (n=320), se llegó a la conclusión de que la clomipramina era significativamente más efectiva que los otros tratamientos (4). Los autores, mediante la utilización del tamaño del efecto estandarizado, calcularon que un paciente con un OCD al que se trataba con fluoxetina, fluvoxamina o sertralina tenían una probabilidad de aproximadamente 2 a 1 de mostrar alguna mejora, en comparación con un sujeto controlado por placebo. Por otro lado, un paciente que sufría un OCD y al que se le trataba con clomipramina, tenía una probabilidad de mejora de aproximadamente 5 a 1. En otro metaanálisis detallado, los autores calcularon separadamente los efectos del tamaño de la medicación

Este artículo se ha publicado en la revista Can J Psychiatry 2000.

en los ensayos haciéndolos variar en el diseño (controlado con placebo, medicación controlada o abierta), tamaño de la muestra (más o menos de 50 sujetos) y las medidas utilizadas (5). De nuevo, la conclusión generalizada fue que la clomipramina producía un efecto significativamente mayor que los SSRI. Por último, una inusual y esmerada revisión metaanalítica que cubría 47 ensayos clínicos aleatorios de doble ciego, también llegaba a la conclusión de que la clomipramina era mucho más efectiva que los SSRI, habida cuenta de la gran mejora sufrida con respecto a los pacientes tratados con placebos (de acuerdo con la Escala Yale-Brown de Compulsión Obsesiva; Y-BOCS, por sus siglas en inglés), de un 61% en el caso de la clomipramina en comparación con un 22% al 28% en el caso de la fluoxetina, la fluvoxamina y la sertralina (6).

Esta revisión de cuatro grandes estudios también mostraba que, aunque los efectos negativos eran más frecuentes con la clomipramina, la tasa de abandono con este fármaco (del 12%) era la mitad de la experimentada con los SSRI (de un 23% a un 27%) (4). De manera similar, una revisión llevada a cabo por Cox et al., mostraba una tasa de abandono media de un 12% en 10 estudios con clomipramina, en comparación con un 16% en otros siete llevados a cabo con fluoxetina (7). Haciendo valer el hecho de que “las tasas de abandono son un indicador importante de los efectos secundarios y de la satisfacción del paciente”, los autores refutaban la creencia de que la fluoxetina se toleraba mejor que la clomipramina. Ciertamente, estos estudios metanalíticos indican que la clomipramina es más eficaz y, en algunos casos, se tolera mejor que los SSRI.

La Clomipramina frente a los SSRI: resultados de comparaciones directas

A primera vista, la mayoría de las comparaciones cara a cara de la clomipramina con los SSRI llegan en todos los casos a la misma conclusión: todos los SSRI, que en apariencia se toleran mejor, son tan eficaces como la clomipramina. En consecuencia, los SSRI han emergido como el nuevo patrón de oro en la farmacoterapia del OCD, a expensas de la clomipramina. Más aún, un estu-

dio reciente incluso sostiene que, puesto que debido a su mejor perfil de efectos secundarios y por consiguiente, mejor tolerabilidad, la sertralina es más eficaz que la clomipramina (8). Por desgracia, los ensayos que comparan directamente la clomipramina y los SSRI son escasos, y la mayoría de ellos a reducida escala. Como mencionan Rasmussen y Fineberg, entre otros, los ensayos pequeños conllevan un mayor riesgo de error tipo II (9, 2). Debido al reducido número de sujetos involucrados, las diferencias pequeñas o moderadas en la eficacia de dos tratamientos antiobsesivos pueden perderse, haciendo que ambas drogas parezcan tener igual eficacia. Los estudios más amplios pueden detectar las diferencias que se pierden en los ensayos pequeños. Un ensayo comparativo a pequeña escala que muestra una falta de diferencias no prueba una eficacia igual: simplemente no es concluyente.

En el caso de la fluoxetina comparada con la clomipramina, existen solo tres pequeños estudios, comparativos, cara a cara, de doble ciego, con 32, 55 y 26 pacientes respectivamente (10 – 12). A pesar de que señalan la eficacia análoga y menores efectos secundarios que la fluoxetina, el resultado clave es que la tasa de abandono debida a acontecimientos negativos era la misma para ambas drogas.

De manera similar, hay una ausencia de estudios a gran escala que comparen directamente la fluvoxamina y la clomipramina. Dos de los tres ensayos de que disponemos (con 12 y 66 pacientes respectivamente) sugieren de nuevo que la fluvoxamina tiene una eficacia similar pero mayor tolerabilidad (13, 14). Sin embargo, el tercer estudio merece una atención especial (15). En este estudio en grupos paralelos, de doble ciego y bien diseñado, 37 pacientes con OCD recibieron tratamiento de manera aleatoria con fluvoxamina y 42 con clomipramina, durante diez semanas. El grupo de la fluvoxamina recibía 50mg diarios durante los primeros cuatro días, 100mg diarios durante los siguientes cuatro días y después, 150mg diarios durante 6 días. Cabe destacar que en el grupo de la clomipramina, la dosis empezaba en sólo 25mg diarios durante cuatro días, que se incrementaba hasta los 50mg diarios para los siguientes cuatro días y después, 100mg diarios durante seis días. Si la respuesta terapéutica se consideraba

inadecuada tras esta fase de ajuste de dosis, la dosis podía incrementarse, según la tolerancia, hasta un máximo de 250mg diarios de cualquiera de los dos agentes. También es necesario destacar que, para permanecer en estudio, los pacientes debían tomar un mínimo total de dosis diaria de 100mg en ambos casos. La dosis media máxima a la que se llegó fue de 255mg en el caso de la fluvoxamina y de 201mg en el de la clomipramina. Los resultados de este estudio permitían elaborar dos conclusiones principales. En primer lugar, ambas drogas eran igualmente efectivas a la hora de reducir los síntomas del OCD según la escala Y-BOCS en unos 7,5 puntos (lo que supone aproximadamente un 30%). El porcentaje de reacciones definidos por diferentes criterios, también mostró ser similar para ambos grupos, de cerca del 55%. En segundo lugar, a pesar de las relativamente altas dosis utilizadas, ambas drogas fueron bien toleradas, con proporciones equivalentes de pacientes que recibían un tratamiento discontinuo a causa de los efectos negativos (de alrededor de un 15% en ambos grupos). No obstante, aún siendo el estudio a mayor escala hasta la fecha que compare la fluvoxamina y la clomipramina para el tratamiento del OCD, el autor califica correctamente su tamaño como “modesto”. También calcula que, a la luz de los datos disponibles en la actualidad que señalan una eficacia superior de la clomipramina, una muestra de 150 pacientes para cada grupo requeriría afrontar adecuadamente la hipótesis de que estas dos drogas son igualmente eficaces (15).

En el caso de la sertralina comparada con la clomipramina, solo disponemos de un estudio de un tamaño moderado (8), en el que 86 pacientes con OCD fueron tratados aleatoriamente con sertralina y 82 con clomipramina. Los autores llegaron a la conclusión de que no sólo la sertralina es tan efectiva como la clomipramina en el tratamiento del OCD, sino que, debido a una mejor tolerabilidad y a una menor tasa de discontinuidad prematura, presentaba, de hecho, una eficacia superior en los análisis de los intentos de tratamiento (8). Lamentablemente, este estudio parece estar limitado por la incorrecta selección de la dosis inicial de clomipramina. Se comenzó con ambas drogas con una dosis de 50mg diarios durante las primeras cuatro semanas,

lo que siendo razonable en el caso de la sertralina, lo es menos en el de la clomipramina. (Una mejor dosificación empieza en 25mg diarios de clomipramina, como recomienda el fabricante, para favorecer la tolerancia). El nivel de la dosis inicial pudo ser la causa de la pronunciada tasa de abandono observada entre los pacientes tratados con clomipramina desde el mismo inicio del estudio: un 48% de todas las discontinuidades por acontecimientos adversos tuvieron lugar durante la primera semana y un 76% durante las 4 semanas en que se suministraba una dosis diaria de 50mg de clomipramina. Al poner de relieve esta alta tasa de abandono en el caso de la clomipramina, el análisis de los métodos de tratamiento pudieron favorecer a la sertralina. Asimismo, los efectos de las dosis iniciales que eran superiores a las recomendadas pudieron ser fácilmente interpretados como “una pobre aceptación del paciente a la clomipramina”. Para los que completaron el ensayo, no había diferencias significativas en la eficacia de ambas drogas. Sin embargo, la dosis diaria final media entre los que acabaron el tratamiento era de 136mg para la sertralina y de sólo 110mg para la clomipramina. Es decir, se alcanzó una eficacia paritaria con una dosis diaria media de sertralina que se considera como la “dosis adecuada para el OCD” (de 100mg) o muy cerca de la “dosis media que se considera como objetivo” (150mg) (16,1). Por otro lado, en el caso de la clomipramina la dosis diaria final media era ligeramente superior a la mitad de la “dosis adecuada para el OCD” (de 200mg) o de la “dosis media que se considera como objetivo” (200mg). Aunque no se encontró ninguna diferencia entre los que acabaron el tratamiento, este ensayo no nos proporciona un test válido: dosis iniciales altas y bajas dosis medias no constituyen probablemente el suministro óptimo de clomipramina.

El último caso es el de la paroxetina y la clomipramina. Sólo existe un único ensayo que compare directamente ambas drogas en el tratamiento del OCD, que también incluye un grupo placebo (17). Puesto que se trata del estudio a mayor escala del OCD, con 406 sujetos involucrados en un estudio aleatorizado, multinacional y de doble ciego, podría parecer que nos ayudaría a ser capaces de dilucidar la discusión sobre la eficacia

comparativa y la tolerabilidad. Sin embargo, la dosis diaria media fue de 113,1mg para la clomipramina y de 37,5mg para la paroxetina. En consecuencia, se consiguió una eficacia comparable utilizando una dosis de paroxetina que puede considerarse como adecuada para el tratamiento del OCD, pero la dosis de clomipramina era un poco inferior a la mitad de la dosis adecuada recomendada para el OCD (16). Zohar y otros han sugerido que una posible “mala disposición” de los pacientes de hoy en día (en contraposición con los pacientes de los primeros estudios con clomipramina) a tolerar los incómodos efectos secundarios de la clomipramina puede contribuir a un tratamiento con dosis menores (17). No obstante, en otros estudios recientes (12, 15) los pacientes, también de hoy en día, toleraban dosis diarias medias de clomipramina de 200mg o superiores, al menos tan bien como las correspondientes dosis superiores de fluvoxamina o fluoxetina. Otra posible explicación para la pobre tolerancia a la clomipramina en el estudio de Zohar y otros, puede ser el hecho de que las dosis de clomipramina empezaban en 25mg diarios durante sólo tres días, que se incrementaban rápidamente en aumentos de 50mg en vez de los 25mg recomendados cada 3-4 días durante 1-2 semanas para facilitar la tolerancia. Una vez más, hay que hacer hincapié en que no se puede llegar a un resultado concluyente sobre la eficacia de la clomipramina en comparación con los SSRI si ambas medicaciones no se suministran en sus dosis estimadas como “adecuadas para el OCD” (16).

¿Por qué ha caído en desuso la clomipramina?

Dado que es harto evidente que la clomipramina presenta una eficacia y tolerabilidad cuando menos equivalente, y posiblemente superior –como han dejado patentes tanto estudios antiguos como algunos más recientes–; uno no puede más que preguntarse por qué ha caído en desuso la clomipramina para los expertos en OCD. En teoría, hay una serie de factores que han llevado a sustraer información o encontrar razones que anulen la capacidad de la clomipramina tanto en los estudios metaanalíticos como en los comparativos. Se

han postulado algunas razones.

1.- Los estudios recientes (sobre todo de los SSRI) pueden haber reclutado a más pacientes con OCD atípicos o ligeros. En dichos casos, las pequeñas respuestas a las drogas pueden ser más frecuentes (2), y se puede subestimar la relativa eficacia de los SSRI con respecto a la clomipramina. Por el contrario, algunos datos indican que tanto las respuestas a los placebos como a los tratamientos activos tienden a ser menos severas para la enfermedad que la ausencia de respuestas (19). Además, un estudio reciente ha mostrado la eficacia y el efecto del tamaño entre los que completan tanto el tratamiento de clomipramina y de los SSRI que son comparables a aquéllos mostrados en los primeros ensayos con clomipramina (8).

2.- Los pacientes que participaban en los primeros ensayos con clomipramina eran inocentes desde el punto de vista farmacológico, pero en los ensayos recientes, sobre todo con los SSRI, éste no ha sido el caso: algunos pacientes habían fracasado con tratamientos farmacológicos previos (9). Los datos preliminares también han sugerido, empero, que no se había observado ninguna diferencia significativa en el tamaño del efecto que se producía en los pacientes que no habían tenido éxito con ensayos previos con otras drogas y que se habían excluido del análisis (9).

3.- Fineberg ha sugerido que las nuevas escalas de valoración del OCD, como la Y-BOCS, carecen, en cierta manera, de sensibilidad; por consiguiente, “la mejora clínica substancial sólo puede ser registrada como un cambio leve”, y es de suponer que predisponen en contra del modo de actuación de los SSRI (2). Sin embargo, estudios recientes (predominantemente con clomipramina), así como estudios más actuales con SSRI han mostrado sus resultados utilizando la misma escala Y-BOCS. Pero pudiera ser cierto que la Y-BOCS pueda “de alguna manera fallar en la sensibilidad” (2). De hecho, el diseño de la Y-BOCS podría infravalorar las mejoras en el rango de moderado a severo en comparación con el rango menos severo, y su supuesta falta de sensibilidad puede comportar dificultades a la hora de explicar pequeñas respuestas en pacientes enfermos de menor gravedad. Ciertamente, la falta de sensibilidad en el continuo de

la mayor gravedad tendería a penalizar la clomipramina en los primeros ensayos, en los que los pacientes eran más graves.

Además de las razones que acabamos de mencionar, parece haber tres diferentes tendencias en el tiempo: cambios en la respuesta al placebo, cambios en la respuesta al tratamiento activo y cambios en las actitudes. Todas ellas ayudarían a explicar la caída en desuso de la clomipramina.

Cambios en la respuesta al placebo

En 1990 se aseguró firmemente que había una “ausencia virtual” de respuesta al placebo en el OCD (20). Los datos de los primeros ensayos farmacológicos con clomipramina que informaban de una baja tasa de respuesta al placebo del 5% al 10% se consideraba que confirmaban la regla, con algunas excepciones desdeñables (21). En este apartado, se sostuvo que el OCD era sorprendentemente diferente de los trastornos de ansiedad y depresión, en los que las tasas de respuesta al placebo se situaban sistemáticamente entre el 30% y el 50%. Pero de una manera un tanto inesperada, las cifras que se dan en ensayos más recientes (predominantemente con SSRI), empiezan a aumentar y se estiman, de una manera bastante conservadora, por encima del 15% (2). Pigot incluyó los últimos datos disponibles en sus cálculos y estimó que la tasa era de un 10% a un 29%. Greist y otros, basándose en tasas de mejora de Impresiones Clínicas Globales (CGI, por sus siglas en inglés) de “clara mejora” o “gran mejora”, encontraron una alta tasa de respuesta del 30% al placebo, en contraste con el 38,9% de respuesta para el tratamiento activo con sertralina (19). Finalmente, Zohar y otros informaron de una alta tasa del 35,4% (17). En el transcurso de unos pocos años, por lo tanto, tanto los datos disponibles como la creencia en su validez han cambiado dramáticamente de asegurar una “ausencia virtual” de respuesta al placebo en el OCD a los últimos resultados en los que una tercera parte de los pacientes del OCD respondería al tratamiento con placebo. Si el cambio de la respuesta al placebo es cierto, podría verdadera-

mente explicar la dramáticamente menor mejora hallada en los estudios recientes debido al tamaño de la tasa de respuesta al placebo que podría influenciar el tamaño real del efecto al tratamiento activo. Por otro lado, Stein y otros no encontraron en su estudio metaanalítico un cambio significativo en el tamaño del efecto del placebo en el tiempo (5).

Cambios en la respuesta al tratamiento activo

Las mejoras de las tasas en el OCD en ensayos recientes (predominantemente con SSRI) son menores (de un 20% a un 30%) que en los primeros ensayos con clomipramina, en los que la mejora era de alrededor de un 50%. Sin embargo, y como se mencionó anteriormente, un estudio reciente no ha confirmado esta tendencia entre los que acaban el tratamiento (8).

¿Cómo debemos entender estas dos tendencias un aparente aumento de respuesta al placebo y un decremento simultáneo también aparente en la respuesta al tratamiento activo? ¿Se trata de diferentes tendencias que dependen de diferentes variables? ¿Son una única “tendencia traicionada” que refleja factores comunes del entorno? Por último, ¿son verdaderas tendencias o artefactos? Efectivamente, un verdadero aumento en la tasa de respuesta al placebo, por las razones o motivos que fueren, difícilmente casa con un decremento paralelo en la respuesta al tratamiento activo. Si estos fenómenos fueran reales, tenderían a incrementar, y no a decrecer, las tasas de respuesta al tratamiento activo. Se ha sugerido en recientes indagaciones sobre la compleja naturaleza de los efectos de los placebos que las tendencias en apariencia simultáneas de un incremento de la respuesta al placebo y un decremento de la efectividad de la respuesta al tratamiento activo en el OCD en el tiempo, podría constituir un artefacto (23). De lo contrario, parecería que una “mano invisible” está actuando para seleccionar aleatoriamente tanto los pacientes que responden al placebo en los grupos de tratamiento con placebo, como los que no responden al placebo en los grupos de tratamiento activo.

Cambios en actitudes

Se ha especulado con el hecho de que la gran eficacia terapéutica y la buena tolerabilidad de la clomipramina demostrada en los primeros ensayos se debía principalmente a su imagen. En su calidad de primer agente antiobsesivo establecido y único disponible en la época, la clomipramina gozaba indudablemente de una buena imagen. Esto podría haber contribuido, pero es poco probable que sirva como explicación, a los resultados destacablemente coherentes del Estudio Colaborativo sobre la Clomipramina. (El estudio 1 contó con 262 pacientes de 9 estados de los EE. UU. y el estudio 2 con 313 pacientes de 12 estados de los EE. UU. [21]). Por otro lado, las “creencias culturalmente aprobatorias” –e incluso las “creencias mágicas”– pueden también forzar una influencia de distorsión en los pacientes y los médicos en la “consideración de los efectos de los tratamientos” (23). Por lo tanto, aparte de los casos de incrementos incorrectos de las dosis, la presunta mala disposición de los pacientes de hoy en día a tolerar los efectos negativos de la clomipramina podría deberse a una creencia ampliamente establecida de que la clomipramina produce efectos negativos más acusados y es menos efectiva que los SSRI. En efecto, los cambios en la percepción de lo que se espera de una medicación pueden haber incrementado la sensibilidad hacia efectos no deseados del fármaco en algunos estudios recientes. Por ejemplo, en el estudio de Zohar y otros (17) se informaba de una tasa inusualmente alta tanto de reacciones positivas como negativas al placebo: la tasa de respuesta al placebo de un 35,4% (25% de reducción en el resultado de la Y-BOCS) era la más alta de la que jamás se había informado. Además, la proporción de las llamadas experiencias negativas serias que surgían del tratamiento, definidas como “fatales, amenazadoras para la vida, inhabilitadoras o incapacitadoras” era también mayor en el grupo tratado con placebo (6,1%) que en el de la clomipramina (2,0%) o la paroxetina (2,5%). De ahí que parezca que en este estudio existía una inusualmente alta sensibilidad hacia los efectos no deseados de la medicación.

Está claro que el zeitgeist en relación con la medica-

ción antiobsesiva ha cambiado considerablemente en el transcurso del último decenio. Hace una década, la clomipramina era la medicación elegida y las tasas de respuesta al placebo se consideraban virtualmente nulas. Hoy en día, la clomipramina ha cedido su papel protagonista a los SSRI, y afrontamos unos aparentes incrementos en la respuesta a placebos y decrementos en la respuesta al tratamiento. Además, uno de los cambios más importantes que se produjeron durante la pasada década fue el solícito intento de educar a los consumidores sobre el OCD y su tratamiento. Se ha divulgado una práctica cabal de la farmacoterapia del OCD no sólo entre los profesionales sino que también se ha dirigido directamente hacia los consumidores mediante webs, grupos de consumidores y otros productos mediáticos.

Para mantener esta tendencia, las Orientaciones Consensuadas por Expertos para el tratamiento del OCD también proveen de un cuadernillo para los pacientes y las familias (1). En él se describe la clomipramina como “un SRI no selectivo, lo que significa que afecta a muchos otros neurotransmisores a parte de la serotonina”. Lo que no menciona es que estos múltiples efectos de la clomipramina sobre los neurotransmisores pueden conllevar también algunas ventajas terapéuticas (5, 22). La descripción continúa: “Esto implica que la clomipramina tiene un conjunto de efectos secundarios mucho más complicado que los SSRI”. En consecuencia, surgía una conclusión de causa-efecto: “Por esta razón, se suministra en primer lugar los SSRI, puesto que son más fáciles de tolerar.” En el siguiente párrafo del cuadernillo se vuelve a formular la pregunta: “¿Qué medicación debería escoger primero?” La respuesta una vez más es que todas las drogas “son más o menos igual de efectivas. Sin embargo, para reducir las posibilidades de los efectos secundarios, la mayoría de los expertos recomienda comenzar el tratamiento con uno de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina” (Nota 1). Cuando se llega al punto de discutir específicamente sobre los efectos secundarios, los autores aún vuelven a sostener que “es más fácil que la tolerancia a los efectos secundarios se produzca en el caso de los SSRI que en el de

la clomipramina, por lo que, a la larga, muchos pacientes son más capaces de tolerar los SSRI que la clomipramina”

A pesar de la buena intención que persigue, informar a los pacientes y ayudarles a obtener un tratamiento adecuado, el cuadernillo que hemos mencionado es un ejemplo del nuevo anti-clomipramina y pro-SSRI zeigeist. Dicho documento influencia tanto a profesionales como a no profesionales. Al centrarse en los efectos negativos de la clomipramina, podría contribuir, por lo tanto, a la “mala disposición” a su tolerancia y aumentar la tasa de abandono; podría incluso contribuir a las graves reacciones de “toxicidad” al placebo de las que se informaba anteriormente (17).

¿Podría darse el caso de que los científicos más importantes y los expertos fueran imparciales en sus respuestas por la manera en que se formula la pregunta? Las Orientaciones Consensuadas por Expertos recomiendan considerar el ensayo de la clomipramina tras dos o tres ensayos fallidos con SSRI. Sin embargo, esto representa una respuesta a la pregunta que presenta la clomipramina como una droga a utilizar sólo cuando los SSRI no funcionan. (“¿Cuántos ensayos con SSRI se probarían antes de recomendar el uso de la clomipramina?”) La respuesta podría ser bien diferente si la pregunta fuera más abierta o neutral.

Conclusiones

Con respecto a la eficacia y la tolerabilidad de la clomipramina comparada con la de los SSRI en el tratamiento del OCD, los resultados científicos parecen recaer en las siguientes categorías de hipótesis:

Hipótesis 1

La clomipramina es probablemente la droga antiobsesiva más eficaz de la que se dispone hoy en día, según las siguientes líneas de evidencias, entre otras: 1) el resultado de los Estudios Colaborativos sobre la clomipramina, que nunca ha sido superado por ningún otro ensayo de su escala, diseño, consistencia de resultados y, sobre todo, elegancia científica; 2) los estudios

metaanalíticos, que también señalan la mejor tolerancia de la clomipramina en comparación con los SSRI, como se indica por las tasas de abandono registradas por los efectos secundarios negativos; 3) el hecho de que, aunque la clomipramina se suministra en dosis que son del orden de la mitad de la dosis media o adecuada para el OCD, parece ser tan eficaz como los SSRI, suministrados en sus dosis medias o adecuadas para el OCD; 4) el hecho de que cuando la clomipramina se suministra correctamente con incrementos de 25mg cada 3-4 días durante 1-2 semanas y se presenta a los pacientes de una manera razonablemente positiva, parece tolerarse por lo menos tan bien como los SSRI.

Hipótesis 2

La clomipramina y los SSRI pueden ser igualmente eficaces y, a pesar de tener diferentes perfiles de efectos negativos, pueden ser también igualmente bien tolerados. La prueba principal que apoya esta hipótesis se basa en algunos ensayos directos, cara a cara, que comparan la clomipramina con los SSRI. Sin embargo, el pequeño tamaño de estos ensayos es una grave limitación que hace que sus resultados no sean concluyentes.

Hipótesis 3

La clomipramina y los SSRI pueden ser igualmente eficaces pero éstos en general, o cualquiera de ellos en particular (por ejemplo la sertralina) se toleran mejor. La prueba de esto la encontramos en algunas comparaciones, cara a cara, de la clomipramina y los SSRI. Pero debido a su pequeño tamaño o a otras deficiencias metodológicas graves de los estudios, las conclusiones todavía están por verificar.

La mayoría de las pruebas apoyan la primera hipótesis, aunque podría no suceder en lo sucesivo o no poder mantenerse dicha hipótesis si se presentaran nuevas pruebas menos ambiguas de lo contrario. Hasta entonces, no obstante, los intentos de alcanzar un consenso formal basado en “adivanzas educacionales” podrían ser prematuros o engañosos e incluso “muy incorrectos”, como judicial-

Implicaciones clínicas

- Los resultados de las investigaciones de las que se dispone no son concluyentes pero sugieren que la clomipramina tiene una mayor eficacia antiobsesiva que los SSRI y al menos una tolerabilidad similar cuando se suministra apropiadamente.
- Una reciente recomendación de utilizar clomipramina para el tratamiento del OCD tras 2 ó 3 ensayos fallidos con los SSRI, no se basa en evidencias clínicas y, por lo tanto, puede ser una consideración poco apropiada para la práctica clínica.
- Se puede considerar tanto la clomipramina como los SSRI como tratamientos farmacológicos de primera línea para el tratamiento del OCD.

Limitaciones

- No se han presentado datos provenientes de nuevas investigaciones.
- No se ha hecho ningún intento para ayudar a clarificar cuál debe ser el primer agente antiobsesional que se debe elegir primero.
- Las conclusiones en cuanto a la eficacia y tolerabilidad comparativa de la clomipramina y los SSRI pueden variar si se llega a disponer de nuevos datos más consistentes provenientes de la investigación.

La mayoría de las pruebas apoyan la primera hipótesis, aunque podría no suceder en lo sucesivo o no poder mantenerse dicha hipótesis si se presentaran nuevas pruebas menos ambiguas de lo contrario. Hasta entonces, no obstante, los intentos de alcanzar un consenso formal basado en “adivanzas educacionales” podrían ser prematuros o engañosos e incluso “muy incorrectos”, como judicialmente establecieron los editores de las Orientaciones de Expertos (1). La recomendación, presentada bajo la forma de opinión Consensuada por Expertos, de utilizar la clomipramina tras dos o tres ensayos fallidos con los SSRI está en claro contraste con la evidencia prevalente y sólo puede añadir incertidumbre a la cuestión de la buena práctica clínica de la farmacoterapia en el tratamiento del OCD. Es más, esta recomendación puede privar a muchos pacientes de una terapia posiblemente más eficaz

durante largos periodos injustificables. También puede aumentar el costo del tratamiento del OCD al promover la receta de drogas más caras. Ciertamente, la recomendación puede ser un artefacto en respuesta a la pregunta que presupone que la clomipramina no debe ser utilizada antes de que los ensayos con los SSRI fallen. De hecho, las pruebas científicas disponibles y los expertos en la materia apoyan la posición de que tanto la clomipramina como los SSRI deberían ser considerados como tratamientos de primera línea para el OCD.

Nota

1. Es interesante destacar la velocidad a la que esta evolucionando este campo. En primer lugar, los datos recientes sugieren que los SSRI son menos selectivos de lo que se pensaba aunque al menos uno de ellos tiene efectos clínicos significativos en numerosos receptores y enzimas, incluyendo norepinefrina y dopamina recapturadora, receptores de la serotonina 2C, muscarínicos y receptores sigma, óxido nítrico sintasa y las varias fracciones del citocromo P450 (24). En segundo lugar, el total de 15 receptores diferentes de la serotonina excede ampliamente el número de receptores conocidos para cualquier otro sistema de neurotransmisores (25). Esto puede ayudar a explicar un resultado reciente inesperado de un estudio metaanalítico de ensayos de medicación para la depresión, que concluía que los SSRI estaban asociados con más efectos secundarios que los antidepresivos cíclicos como la clomipramina (26).

La bibliografía de este artículo la pueden solicitar a la dirección de correo lydiazuloaga@telefonica.net