

Artículo original

# Quetiapina como terapia de aumento en pacientes refractarios a los inhibidores de la recaptación de serotonina en el trastorno obsesivo compulsivo

Guillermo Dager Perez<sup>1</sup>, Paola Acevedo Corzo<sup>2</sup>

1. Médico Psiquiatra - Egresado del posgrado de psiquiatría - Universidad El Bosque, ICSN - Clínica Montserrat. Magister en Adicciones y Drogodependencia de la Universidad CES. Experto en trastorno obsesivo compulsivo. Coordinador del departamento de salud mental y Docente de la Corporación Universitaria Rafael Núñez de Cartagena en el programa de Medicina.

2. Médica Psiquiatra - Egresada del posgrado de psiquiatría - Universidad El Bosque, ICSN - Clínica Montserrat.

Correspondencia: guillo.dagerp@gmail.com

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento de primera línea del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) está basado en la terapia farmacológica con inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) y psicoterapia cognitivo-conductual. A pesar de la existencia de estos tratamientos en la práctica se evidencian altas tasas de resistencia y de recaída. Existe evidencia que la adición de antipsicóticos de segunda generación al tratamiento con IRS puede ser una estrategia de tratamiento eficaz y bien tolerada a corto plazo para pacientes que no responden al tratamiento farmacológico de primera línea.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la quetiapina como terapia de aumento en pacientes con TOC, refractarios a los IRS.

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura de tipo cualitativo y cuantitativo de ensayos clínicos aleatorizados que incluyan el uso de quetiapina como terapia de aumento en pacientes con TOC refractarios a los IRS. Para medir los desenlaces primarios se empleó la escala *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS). Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos MEDLINE/PubMed, EMBASE y Cochrane Library para localizar estudios primarios.

**Resultados:** Se encontraron 37 publicaciones a través de la estrategia de búsqueda, de los cuales se seleccionaron 3 ensayos aleatorizados doble ciego disponibles 3 que cumplieron los criterios de inclusión y no de exclusión. En el primer estudio, la adición de quetiapina a los IRS no fue más efectiva que el placebo; en el segundo, la diferencia entre quetiapina y placebo no fue estadísticamente significativa; y en el tercer estudio, a pesar de que encontraron resultados positivos, la diferencia entre el grupo tratado con quetiapina no fue estadísticamente significativa sobre el placebo.

**Conclusiones:** No se encontró evidencia que soporte el uso de quetiapina como terapia de aumento a los IRS en los pacientes con TOC sin respuesta a un ciclo de IRS. Sin embargo, los beneficios que la quetiapina pueda ofrecer a los pacientes deben ser individualizada.

**Palabras clave:** trastorno obsesivo compulsivo, quetiapina, resistencia al tratamiento.

## Summary

**Introduction:** The first-line treatment for obsessive-compulsive disorder (OCD) is based on pharmacological therapy with serotonin reuptake inhibitors (SRIs) and cognitive-behavioral therapy. Despite the existence of these treatments, high rates of treatment resistance and relapse are observed in practice. There is evidence that adding second-generation antipsychotics to SRIs may be an effective and well-tolerated short-term treatment strategy for patients who do not respond to first-line pharmacological treatment.

**Objective:** To evaluate the efficacy of quetiapine as an augmentation therapy in patients with obsessive-compulsive disorder, refractory to SRIs.

**Methods:** A qualitative and quantitative systematic literature review of randomized clinical trials including the use of quetiapine as augmentation therapy in patients with OCD, refractory to SRIs. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) was used to measure primary outcomes. A search for articles was conducted in MEDLINE/PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases to locate primary studies.

**Results:** Thirty-seven publications were found through the search strategy, of which three double-blind, randomized trials met the inclusion criteria and not the exclusion criteria. In the first study, the addition of quetiapine to SSRIs was not more effective than placebo; in the second study, the difference between quetiapine and placebo was not statistically significant; and in the third study, although positive results were found, the difference between the quetiapine-treated group and placebo was not statistically significant.

**Conclusions:** No evidence was found to support the use of Quetiapine as an augmentation therapy to SRIs in patients with treatment-resistant OCD following a cycle of SRIs. However, the potential benefits of quetiapine for patients should be individualized.

**Keywords:** obsessive-compulsive disorder, quetiapine, treatment-resistant.

## Introducción

El trastorno obsesivo compulsivo estaba enmarcado por el DSM-IV entre los trastornos de ansiedad y en el DSM-5 se creó un grupo nuevo de trastornos (un espectro obsesivo), agrupados todos ellos bajo el epígrafe de trastorno obsesivo compulsivo y trastornos relacionados. La prevalencia para la población general

2-3% y el 10% de la población de pacientes ambulatorios en la consulta psiquiátrica, la relación hombre mujer es 1:1, pero la edad de inicio es más temprana en los hombres. Este trastorno causa una gran incapacidad en el individuo que la padece afectando varias áreas de su funcionamiento como son el ámbito familiar, social y laboral entre otros (1).

A pesar de la existencia de un grupo de psicofármacos de elección como lo son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el manejo de esta patología, sigue siendo una entidad de difícil manejo puesto que solo 40- 60% de los pacientes obtienen una respuesta significativa con estos fármacos, de este porcentaje, sólo mejora el 50-70% de los síntomas, además está demostrado que se necesitan dosis mayores que las utilizadas con éxito en la depresión y que se necesita esperar hasta 12 semanas o más para ver mejoría y así determinar que el tratamiento no es efectivo, mucho más que lo que se espera en la depresión; presentando una prevalencia de recaída mucho mayor que la vista en la depresión al suspender el tratamiento (2,3,4,5).

El objetivo del tratamiento es la remisión completa de los síntomas. Si bien el número de pacientes que alcanzan esta fase del tratamiento es muy reducido, la mayoría obtiene una respuesta adecuada al medir los síntomas con la escala Y-BOCS (3). Se considera remisión de los síntomas cuando el paciente puntúa menos de 16 en la escala Y-BOCS, respuesta parcial cuando hay mejoría del 25-35% de la sintomatología de inicio y respuesta cuando se da una mejoría del 35%. Cuando el paciente no responde a un tratamiento farmacológico por 12 semanas continuas con un ISRS a unas dosis adecuadas o una psicoterapia de exposición y prevención de respuesta durante un periodo no menor de 20 sesiones y realizad de forma adecuada se considera resistencia y cuando no responde con la

instauración de dos tratamientos farmacológicos en dosis y tiempo adecuados se considera refractariedad. Cuando se presenta esta condición se hace necesario que el clínico reevalúe el diagnóstico, reconsidere la existencia de trastornos comórbidos no tratados y la instauración de tratamientos de forma no adecuada (5-9).

El tratamiento de primera línea para el trastorno obsesivo compulsivo aprobado en los protocolos de manejo de la *American Psychiatric Association* (APA) del año 2007, recomiendan la terapia de exposición y prevención de respuesta (Terapia conductual) y la Terapia farmacológica especialmente, los inhibidores potentes de la recaptación de serotonina como el grupo de los SIRS y la Clomipramina, un Tricíclico con acción serotoninérgica importante y que fue el primero en ser usado para el manejo de este trastorno (5,10-14).

La terapia conductual de exposición y prevención de respuesta es más eficaz para el manejo de las compulsiones mientras que el tratamiento con psicofármacos es el de elección en el manejo de las ideas obsesivas (6,9,13-16).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina son el grupo de psicofármacos de elección de primera línea para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (1-3). Los ISRS aprobados por la FDA y sus respectivas dosis son: Fluoxetina 20 -80 mg, Sertralina 50-200 mg, Paroxetina 20-60 mg, Fluvoxamina, Citalopram 20-60mg día,

Escitalopram 10-30 mg día. (2,10-13). Sin embargo, en la práctica clínica lo que se observa es que este trastorno presenta altas tasas de resistencia y de recaídas por lo cual se considera un trastorno de difícil manejo (4).

Si bien la Clomipramina era considerada un fármaco de elección para esta patología hoy en día la APA no recomienda su uso como fármaco de primera línea, debido a su alta producción de efectos indeseables que pueden incurrir en el abandono del tratamiento (5,14,16).

Las alternativas terapéuticas de segunda línea en el TOC se dividen en dos grandes grupos, las alternativas por falta de respuesta y las intervenciones de aumento para potenciar la respuesta parcial de la primera intervención. Los medicamentos utilizados en la potenciación del efecto anti obsesivo abarcan grupos reducidos y solo han mostrado eficacia como potenciadores los antipsicóticos atípicos (24), (ya que los típicos no han mostrado evidencia en los estudios realizados). La monoterapia con antipsicóticos aún no tiene suficiente evidencia que respalde su eficacia por lo que no se recomienda como primera línea de tratamiento. El Clonazepam sobre todo si el paciente presenta mucha ansiedad (27), la Memantina que se ha encontrado eficaz en TOC grave y de difícil manejo (26) y la Clomipramina, los demás no mostraron eficacia como potenciadores anti obsesivo. Existen algunos fármacos que por sus características especiales no deberían ser descartados y podrían ser utilizados a juicio clínico del terapeuta

como son: El Litio en caso de ideas suicidas o alteraciones afectivas importantes sobre todo en las inestabilidades afectivas (28), la Buspirona en los pacientes con mucha ansiedad y que este contraindicado el Clonazepam o que no se recomienda su uso (22), la Trazodona en paciente con insomnio y el Topiramato cuando predominan las compulsiones y no se ha podido mejorar al paciente con otra intervención (5,6,17-24).

En cuanto a las terapias alternativas para los no respondedores, han mostrado una clara eficacia, la Venlafaxina (17), la Clomipramina, la terapia cognitivo conductual y la combinación de ISRS y terapia conductual (16), el resto de las intervenciones como la Mirtazapina no tienen una clara evidencia, aunque no deberían ser desestimadas y están recomendadas a juicio del terapeuta o cuando el paciente no ha respondido a ninguna otra alternativa terapéutica (18).

En pacientes sin respuesta importante o que se consideren resistentes a las intervenciones utilizadas se podría pensar en otras intervenciones tales como la terapia electro convulsiva (sobre todo para el control agudo y rápido de los síntomas) (19), con posterior terapia de mantenimiento convencional con psicofármacos o TCC (15), la terapia magnética tras craneal (TMTC) con menos efectos adversos que la TEC y resultado al parecer equiparables en el TOC, la terapia dinámica (corriente psicoanalítica) y en última instancia la psicocirugía. De estas cuatro intervenciones solo dos tienen una fuerte evidencia la terapia magnéti-

ca tras craneal (TMTC) (20) y la psicocirugía, esta última en caso graves y que no han respondido a ninguna alternativa terapéutica utilizada y el trastorno compromete severamente la calidad de vida del paciente (21), la terapia con orientación dinámica está indicada en los casos en que se sospeche una resistencia a los modelos de tratamiento que estén en el plano inconsciente para poder volver esta resistencia consciente y así poder trabajarla (5,6).

La quetiapina es medicamento tipo antipsicótico atípico por ejercer su efecto sobre los receptores D2 de dopamina y 5TH 2 también ha demostrado su efecto sobre otros receptores como adrenoceptor alfa-1 y alfa-2 Exploraciones PET en serie, evaluado la ocupación los receptores D2 por la quetiapina mostraron que se disocian rápidamente de estos. Teóricamente, esto permite a las fuentes fisiológicas normales de dopamina ejecutar normalmente sus efectos en áreas como el nigroestriado y las vías tuberoinfundibulares, minimizando de este modo el riesgo de efectos secundarios como pseudopárkinson y elevaciones de la prolactina. La quetiapina también ha mostrado un efecto antagonista sobre el receptor H1 de la histamina. Se piensa que esto es el responsable de los efectos sedantes del fármaco. En los últimos tiempos se ha demostrado su fuerte acción sobre la serotonina a diferencia de otros fármacos de su clase profiriéndole efectos antidepresivos y de ansiedad superiores a los demás antipsicóticos atípicos por tal motivo está creciendo su interés en el trastorno obsesivo compulsivo.

A pesar de que se han desarrollado muchas alternativas para tratar a los pacientes con mala respuesta a los ISRS, muchas de estas han fracasado. En el año 2006 se publicó en Cochrane Library una revisión sistemática incluyendo 28 ensayos clínicos aleatorizados, en la que se evidencio que la adición de antipsicóticos de segunda generación (atípicos) al tratamiento con ISRS puede ser una estrategia de tratamiento eficaz y bien tolerada a corto plazo para pacientes que no responden al tratamiento farmacológico de primera línea (14-23).

Debido a que la Quetiapina, dentro del grupo de los antipsicóticos atípicos, es el fármaco que ha demostrado tener mayor evidencia clínica como terapia de aumento de trastornos psiquiátricos como la depresión mayor. Se han realizado algunos estudios que demuestran su eficacia en el manejo del trastorno obsesivo compulsivo resistente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (24-32).

Por lo expuesto previamente, es importante saber con claridad si la quetiapina es eficaz como terapia de aumento en el trastorno obsesivo compulsivo con respuesta parcial a los inhibidores de recaptación de serotonina. En el presente estudio se realizó una revisión sistemática de la literatura en la que se contempló la siguiente pregunta de investigación: ¿Es eficaz la quetiapina para potenciar los inhibidores de la recaptación de serotonina en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo refractario, en pacientes con edades de 18 años en adelante?

## Métodos

### *Tipo de estudio*

Se realizó un estudio secundario, del tipo revisión sistemática cualitativa de la literatura.

### *Población*

Todo sujeto mayor de 18 años, sin discriminación de sexo, con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y que hubiera sido tratado con quetiapina como terapia de aumento en el manejo con inhibidores de la recaptación de Serotonina.

### *Criterios de Inclusión*

Los criterios de inclusión fueron: estudios clínicos controlados aleatorizados (ECA), con participantes mayores de 18 años, sin discriminación de sexo y con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo, publicados en inglés y español. El tipo de intervención considerada fue la eficacia de la quetiapina como terapia de aumento en pacientes con TOC que respondieron parcialmente al manejo con inhibidores de la recaptación de serotonina.

### *Criterios de Exclusión*

Se excluyeron aquellos estudios que contemplaran pacientes con consumo activo de sustancias psicoactivas durante el estudio o que hubieran sido tratados con otros medicamentos potenciadores de los inhibidores de la recaptación de serotonina para el manejo del TOC con respuesta parcial.

### *Criterios PICO*

Según la metodología PICO para el planteamiento del problema de inves-

tigación se establecieron los siguientes criterios (25):

- P:** participantes (todo sujeto mayor de 18 años, sin discriminación de sexo, con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo).
- I:** intervención (administración de quetiapina como terapia de aumento en pacientes con respuesta parcial al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina).
- C:** comparación (quetiapina vs placebo como terapia de aumento en pacientes con respuesta parcial al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina).
- O:** desenlaces (eficacia de la quetiapina como potenciador de los inhibidores de la recaptación de serotonina en el TOC medida con la escala Y-BOCS).

### *Tipo de intervención*

Se incluyeron los ensayos donde se administró quetiapina como terapia de aumento a los inhibidores de la recaptación de serotonina para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo comparado con un grupo que recibió placebo.

### *Medidas de desenlace*

Para medir los desenlaces primarios se empleó la escala Y-BOCS (*Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*).

### *Estrategia de búsqueda*

Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos MEDLINE/PubMed, EMBASE y Cochrane Library para localizar estudios primarios. Se llevaron a cabo búsquedas en las bases de datos electrónicas señaladas con la estrategia

desarrollada con términos MESH. Las palabras claves usadas en la búsqueda fueron ("obsessive-compulsive disorder"[MeSH Terms] OR ("obsessive-compulsive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "obsessive-compulsive disorder"[All Fields] OR ("obsessive"[All Fields] AND "compulsive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "obsessive compulsive disorder"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND reuptake[All Fields] AND ("serotonin"[MeSH Terms] OR "serotonin"[All Fields]) AND ("antagonists and inhibitors"[Subheading] OR ("antagonists"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "antagonists and inhibitors"[All Fields] OR "inhibitors"[All Fields]) AND ("quetiapine"[Supplementary Concept] OR "quetiapine"[All Fields])

La búsqueda se llevó a cabo entre septiembre y diciembre de 2011. Se limitaron los estudios publicados desde el año 2000 hasta el 2011 y aquellos publicados en inglés y español.

### ***Evaluación de la Calidad Metodológica***

La calidad metodológica de los estudios se evaluó usando como instrumento la escala de CONSORT validada en español y que consta de 25 ítems. Cada uno de los investigadores puntuó cada uno de los artículos de 0 a 25 de manera individual. Posteriormente se discutieron los resultados de la evaluación logrando un acuerdo unánime de los estudios que debían ser incluidos, teniendo en

cuenta los artículos que puntuaron más de 18 puntos considerándose como de excelente calidad metodológica. A continuación, se anexa tabla de puntuaciones realizada para cada artículo y flujograma del progreso a través de las fases de cada uno de los ensayos.

## **Resultados**

### ***Descripción de los estudios***

Los resultados obtenidos en la búsqueda por cada base de datos se presentan en el Flujograma de búsqueda de la literatura (Figura 1) En la primera fase se encontraron 37 artículos después de ingresar los criterios de búsqueda que se programaron para el estudio. La búsqueda se realizó en tres bases de datos Medline, Cochrane y Embase. La relación fue la siguiente Medline 26 artículos, Cochrane 1 y Embase 10. Una vez determinados los 37 artículos se excluyeron los que estaban repetidos en las bases de datos; se encontraron 10 artículos que estaban repetidos en Medline y Embase, en Cochrane no se encontraron artículos repetidos.

En la segunda fase quedaron 27 artículos de los cuales se excluyeron 11 por no cumplir con la primera característica del estudio que fuera la quetiapina el fármaco aumentador en pacientes en tratamiento con ISRS que no respondieron al tratamiento, en uno de los estudios se encontró una revisión que incluía todos los antipsicóticos atípicos por lo que fue excluido, otro artículo incluía ISRS y Clomipramina por lo que también fue excluido, otro artículo solo incluía Fluoxetina por lo que se excluyó ya que la revisión englobaba todos los ISRS, tres

artículos más fueron excluidos porque empleaban otros antipsicóticos atípicos diferentes a la quetiapina como terapia de aumento. Por último, cuatro de los once restantes fueron excluidos porque empleaban otros medicamentos como aumentadores diferentes a la Quetiapina.

En la tercera fase se incluyeron 16 artículos de los cuales se leyeron los resúmenes para establecer sus características, 13 de los 16 fueron excluidos por no cumplir las características de un ensayo clínico controlado con placebo, había otros estudios observacionales y ensayos clínicos abiertos y no controlados que no cumplían con los criterios de selección.

En la cuarta fase quedaron 3 artículos los cuales fueron leídos en su totalidad y a los cuales se les aplicaron los criterios de calidad metodológica mediante la escala de JADAD la cual evalúa la calidad de la aleatorización, cegamiento y reporte de las pérdidas o retiradas, con un puntaje máximo de 5 puntos lo cual indica un ensayo de excelente calidad. No se excluyó ningún estudio por déficit en la calidad metodológica.

### ***Estudios Clínicos incluidos***

Se incluyeron 3 ensayos aleatorizados doble ciego disponibles como publicaciones a texto completo: Naomi A. Fineberg y cols (2005), Paul D Carey y cols (2005) y Andreas Kordon y cols (2008).

El estudio de Naomi A. Fineberg y cols (2005) es un ensayo clínico donde se compara la terapia de aumento con quetiapina VS placebo en pacientes con

TOC no respondedores al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina.

Es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que se tomaron 21 pacientes con TOC resistente al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina que eran asignados aleatoriamente a dos grupos, uno a terapia de aumento con quetiapina (11 pacientes) y otro a terapia de aumento con placebo (10 pacientes). El estudio se realizó por un tiempo de 16 semanas. La eficacia fue evaluada con la disminución en el puntaje de la escala Y-BOCS. Durante el estudio un paciente de cada grupo abandonó el estudio por efectos secundarios. La dosis de quetiapina se tituló de 25 a 400 mg cada día. La eficacia del grupo de quetiapina mostró una disminución del 14 % en la escala Y-BOCS vs una disminución del 6% con el placebo. Si bien la quetiapina mostró más eficacia que el placebo, ésta no fue estadísticamente significativa.

El estudio de Paul D Carey y cols (2005) es un ensayo clínico donde se compara la terapia de aumento con quetiapina vs placebo en pacientes con TOC no respondedores al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina. Es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que se tomaron 42 pacientes con TOC los cuales se asignaron aleatoriamente a dos grupos, uno a terapia de aumento con quetiapina (21 pacientes) y otro a terapia de aumento con placebo (21 pacientes). El estudio se realizó

por un tiempo total de 12 semanas. La eficacia fue evaluada con la disminución en el puntaje de la escala Y-BOCS. Durante el estudio 3 no completaron la evaluación de las medidas de resultados previstas a 4 semanas con aumento de Quetiapina, debido a la interrupción del protocolo, 2 sujetos se retiraron por efectos adversos de sedación a la semana 1 y 4. El otro sujeto culminó el protocolo de 6 semanas, pero se descubrió que no era candidato por no cumplir los criterios para refractariedad. La dosis de quetiapina se tituló de 25 a 300 mg cada día. La eficacia del grupo de quetiapina mostró una disminución del 26.9 % en la escala Y-BOCS vs una disminución del 26% con el placebo. Si bien la quetiapina mostró más eficacia que el placebo, ésta no fue estadísticamente significativa.

El estudio de Andreas Kordon y cols (2008) es un ensayo clínico donde se compara la terapia de aumento con

quetiapina vs placebo en pacientes con TOC no respondedores al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina. Es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que se tomaron 40 pacientes con TOC los cuales se asignaron aleatoriamente a dos grupos, uno a terapia de aumento con quetiapina (20 pacientes) y otro a terapia de aumento con placebo (20 pacientes). El estudio se realizó por un tiempo total de 12 semanas. La eficacia fue evaluada con la disminución en el puntaje de la escala Y-BOCS. Durante el estudio 9 de los 40 pacientes no completaron el estudio. La dosis de quetiapina se tituló de 100 a 600 mg cada día. La eficacia del grupo de quetiapina mostró una disminución del 22 % en la escala Y-BOCS vs una disminución del 15 % con el placebo. Si bien la quetiapina mostró más eficacia que el placebo, ésta no fue estadísticamente significativa.

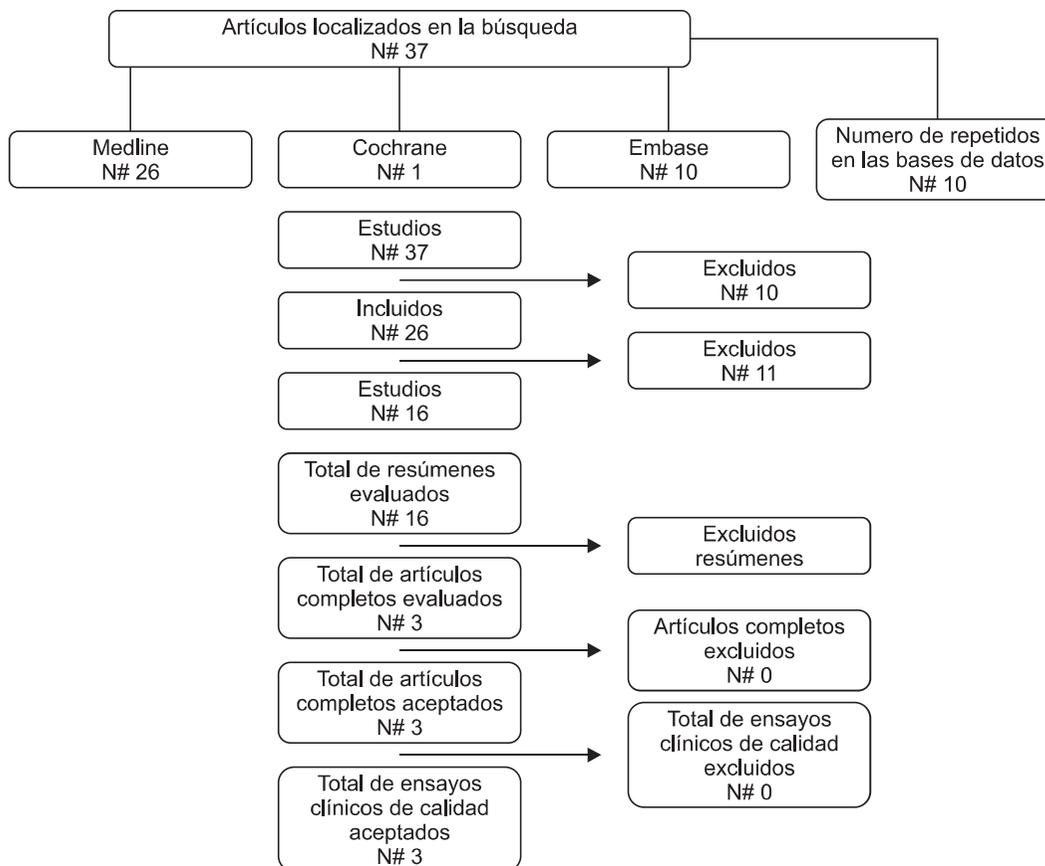
**Tabla 1. Resumen de resultados**

<b>Autora/año</b>	<b>Naomi A. Fineberg y cols (2005) (30)</b>	<b>Paul D. Carey y cols (2005) (31)</b>	<b>Andreas Kordon y cols (2008) (32)</b>
<b>Criterios</b>			
Número total de pacientes	21 11 con Quetiapina 10 con Placebo	42 21 con Quetiapina 21 con Placebo	40 20 con Quetiapina 20 con Placebo
Edad	18-65 años	18-65 años	18-65 años
Comparación	Placebo	Placebo	Placebo
Dosis	25-400 mg	25-300 mg	100-600 mg
Efectividad (disminución escala Y-BOCS)	Quetiapina 14% Placebo 6%	Quetiapina 26.9% Placebo 26%	Quetiapina 22% Placebo 15%
Efectos adversos	Mareo, boca seca, cefalea, rigidez	Sedación, boca seca, cefalea, fatiga	Fatiga, cefalea, hiperhidrosis, vértigo y boca seca

**Tabla 2. Resultados de ODDS RATIO**

Ensayo Clínico Aleatorizado	Nombre	OR (I.C.95%)	Interpretación de los resultados
Paul D. Carey y cols (2005) (30)	Quetiapine augmentation of SSRIs in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study	0,732 (0,18 – 3,01)	Mal resultado. No Existe una ventaja a favor de la quetiapina ya que no supera en valor. Eso quiere decir que ni siquiera hay un paciente con mejoría con uno al azar.
Naomi A. Fineberg y cols (2005) (31)	Adding Quetiapine to SSRI in treatment-resistant Obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study	3,38 (0,22 – 104,3)	Existe una leve ventaja a favor de la quetiapina (por cada 1 al azar de mejoría por placebo hay 3 pacientes con mejoría con Quetiapina).
Andreas Kordon y cols. (2008) (32)	Quetiapine Addition to Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients with Severe Obsessive-Compulsive Disorder	0,67 (0,12 – 3,56)	Pésimo resultado en contra de la quetiapina como terapia de adjunto por haber un número muy inferior al uno dándole ventaja al placebo.

**Figura 1. Flujograma de búsqueda**



### ***Discusión de los artículos***

Se obtuvieron tres ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo para analizar, los cuales enrolaron 92 pacientes en total. En estos ensayos se evalúa la eficacia de la quetiapina en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo con mala respuesta al tratamiento de primera línea con IRS a dosis y tiempos adecuados.

### ***Discusión general***

Los resultados arrojados por los estudios en cuanto a la significancia estadística “valores de p”, fueron las siguientes (Artículo 1:  $p=0,62$ ; Artículo 2  $p=0,3$ ; Artículo 3:  $p=0,58$ ), lo que los hace a los tres no tener resultados estadísticamente significativos al comparar el grupo tratado con quetiapina vs placebo. Esto también lo corroboran los *Odds Ratios* (OR) y el intervalo de confianza en cuanto al OR (Artículo 1:  $OR=0,73$ ; Artículo 2:  $OR=3,38$ ; Artículo 3:  $OR=0,67$ ). Solo un estudio mostro una superioridad de la quetiapina sobre el placebo ( $OR=3.38$ ), pero que no fue significativa para mostrar la superioridad de la quetiapina como terapia de aumento en el trastorno obsesivo compulsivo sobre el placebo. En los dos otros resultados la quetiapina fue inferior al placebo. En cuanto a los intervalos de confianza (I.C Artículo 1: 0,18 a 3,01; Artículo 2: IC: 0,22 a 104,3; Artículo 3: IC: 0,12 a 3,56), en los tres estudios el valor pasa por el 1 (medida de no efecto), lo que indica que no hay una diferencia consistente en la intervención en comparación con el placebo.

Con base a los resultados arrojados por los estudios y los análisis estadísticos po-

demostramos darnos cuenta de que la quetiapina no es eficaz como terapia de aumento en el trastorno obsesivo compulsivo.

Teniendo en cuenta el otro de los objetivos propuesto para esta revisión, el cual ese refería a llevar la revisión a un metaanálisis, este tampoco se pudo lograr, ya que los tres estudios son muy heterogéneos, dado esto por varios factores, como el número de paciente y la muestra, el número de dosis que se le dio a cada paciente, los criterios para seleccionar de los pacientes y el grado de severidad de la enfermedad y por último por la semana de corte que se utilizó para aplicar la terapia de aumento con quetiapina.

### ***Discusión discriminada por artículos***

En el estudio de Paul D Carey y cols (2005), se encontró una mejoría de los síntomas obsesivos y compulsivos tanto en el grupo de quetiapina como del placebo (40% y 47,6% respectivamente) y en ambos grupos fue estadísticamente significativa la respuesta (grupo de quetiapina:  $p<0,0001$ ) y (grupo placebo:  $p<0,001$ ) respectivamente. La media de mejoría en la Y-BOCS para ambos fue 7,15 puntos (Quetiapina: 7,10; placebo: 7,19). Estos autores concluyeron que la adición de quetiapina a los IRS no fue más efectiva que el placebo ( $p=0,636$ ) (30).

Sin embargo, los autores expusieron varios errores metodológicos que pudieron sentenciar la falla del estudio, el primero está dado por la interpretación de la respuesta alta del placebo como adyuvante incluso considerada impor-

tante, los investigadores hacen referencia al hecho de que la respuesta a los IRS en el TOC es más prolongada que en la depresión (12 semanas a dosis máxima), en este ensayo a la sexta semana cuando no había respuesta fue que se ajustó a dosis máxima del IRS lo que quería decir que en teoría se debería esperar 12 semanas más, pero por la forma de diseño del estudio se realizó la aleatorización a las siguientes 6 semanas por lo que una vez terminado el estudio con adyuvancia los efectos arrojados por el placebo pudieron corresponder a la respuesta tardía de los IRS a las dosis tope. El segundo error encontrado consiste en que se tituló la quetiapina de forma muy lenta llegando a una media de 175 mg día siendo una dosis infra terapéutica. En contraste con el estudio positivo de quetiapina realizado por Denys y colaboradores publicados en 2004 donde se empleó una titulación más rápida y un diseño de dosis superior (30).

En el estudio de Naomi A. Fineberg y cols (2005), a diferencia del anterior además de la eficacia de la quetiapina como terapia de aumento de los IRS, también se enfocó en evaluar la tolerabilidad de la quetiapina en estos pacientes. Los resultados se midieron basándose en la escala de Y-BOCS. La eficacia del grupo de quetiapina mostró una disminución del 14 % en la escala vs una disminución del 6% con el placebo (sin diferencia estadísticamente significativa). La mayoría de los pacientes no presentaron una respuesta superior del 25% considerado como punto de referencia para la res-

puesta adecuada (3 pacientes obtuvieron una respuesta superior del 25% con una media de 35%). La mayoría estuvo por debajo del 20% lo que es considerado como no respuesta. En el estudio no se señala claramente cuantos pacientes respondieron a la terapia de aumento si no la media del valor de respuesta de la puntuación, por lo que el estudio hace énfasis en la respuesta de cada paciente y no en el número de pacientes que respondieron a la terapia de aumento para obtener un NNT. Además, la diferencia entre quetiapina y placebo no fue estadísticamente significativa. También es importante recalcar que la muestra fue pequeña, lo que podría representar un error estadístico tipo 2. Adicionalmente los grupos eran heterogéneos, porque tenían muchas comorbilidades del eje I (31).

El estudio de Andreas Kordon y cols (2008) se enfocó según la descripción general en la eficacia de los pacientes con TOC graves en los cuales se adicionó la quetiapina a los IRS. El instrumento para evaluar la gravedad que usaron fue la escala de Y-BOCS. Algunos autores como Amir, Foa y cols, en 1997 utilizaron como punto de corte de gravedad 32 puntos en la escala. Para ellos 18 puntos era leve a moderado, mientras que en el estudio 18 fue el punto de corte para señalar gravedad. En cuanto a la eficacia de la intervención de aumentación de la quetiapina vs placebo, las puntuaciones Y-BOCS tuvieron una media 5,2 (22%) y de 3,9 (15%) respectivamente. Individualmente, seis pacientes (33,3%) en el grupo de quetiapina y tres pacientes (15%) en el

grupo placebo tuvieron un 35% o más disminución en la escala de Y-BOCS ( $p=0,26$ ). A pesar de que se encontraron resultados positivos entre ambos grupos esta no fue estadísticamente significativa y la media de respuesta no alcanzó a superar el 25% de la puntuación esperada para decir que un paciente respondió. Como inconveniente del estudio se encontró que existía mucha comorbilidad de trastornos del eje I y más aún del eje II lo que podría influir en la dificultad de la respuesta de estos pacientes (32).

Comparando los tres estudios, la diferencia de mejoría como terapia de aumento entre quetiapina y placebo no fue estadísticamente significativa, con lo que podemos concluir que la quetiapina como terapia de aumento no es eficaz como terapia de aumento en los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo refractario al tratamiento con IRS.

Es importante hacer énfasis en los resultados del primer estudio de Paul D Carey y cols (2005), donde hubo una respuesta significativa en ambos grupos que puede atribuirse a uno de los errores mencionados. El ajuste tardío de dosis de ISR pudo influir en mejorías tardías cuando ya se habían aleatorizado los grupos para aumentación con quetiapina y placebo. En los otros dos estudios la quetiapina fue superior que el placebo, pero no es estadísticamente significativo por lo que habría que evaluar con otros estudios cual puede ser el papel de la quetiapina, la cual podría mejorar la ansiedad global, el patrón de sueño y otros síntomas

que generan experiencias de mejoría en algunos pacientes.

Es importante señalar que en el estudio Andreas Kordon y cols (2008), se tuvo en cuenta la severidad de los síntomas, ítem incluido en los criterios de inclusión de los pacientes seleccionados. La inclusión de este criterio hace pensar en cómo sería la respuesta de los pacientes con menor severidad de síntomas a la terapia de aumento con quetiapina.

## Conclusiones

Basándonos en los tres estudios analizados concluimos que no se encontró evidencia que soporte el uso de quetiapina como terapia de aumento a los ISRS en los pacientes con TOC sin respuesta a un ciclo de ISRS a dosis máxima y por 12 semanas.

### *Implicaciones en la práctica clínica:*

Aunque el estudio nos lleva a concluir la no eficacia, no damos una recomendación que tenga implicaciones clínicas ya que los resultados no son concluyentes y los beneficios que la quetiapina puede ofrecer a los pacientes pueden ser individualizados.

### *Implicaciones para la investigación:*

Se requieren más estudios aleatorizados doble ciego para evaluar la eficacia de la quetiapina sobre el placebo en los pacientes con TOC que no respondieron a la terapia de primera línea con ISR.

Se deben utilizar muestras de pacientes más grandes con criterios de inclusión y exclusión más rígidos enfocados a la eficacia.

Se considera importante que la aleatorización a un subgrupo de terapia de aumento debe realizarse una vez se completan las 12 semanas a dosis máxima del ISR, ya que este es el tiempo necesario para poder definir si existe repuesta al tratamiento en el TOC.

## Potencial Conflicto de Interés

Ninguno.

## Referencias

1. Kaplan H, Sadock B. Kaplan & Sadock Sinopsis de Psiquiatría. 10 Ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C. Tratado de psiquiatría de Julio Vallejo. Madrid: Ars Médica; 2012.
3. Chappa HJ. Tratamiento integrativo del trastorno obsesivo compulsivo. Manual práctico. Barcelona: Akadia; 2011.
4. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5°. Editorial médica panamericana, editor. Editorial Médica Panamericana; 2014.
5. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB; American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(7 Suppl):5-53.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: Guidance. NICE; 2005.
7. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032, USA. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb;67(2):269-76.
8. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. Yale Child Study Center, 230 South Frontage Rd., New Haven, CT 06520, USA. *Michael. Am J Psychiatry*. 2008 Dec;165(12):1532-42. Epub 2008 Oct 15.
9. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, Huppert JD, Kjernisted K, Rowan V, Schmidt AB, Simpson HB, Tu X. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):151-61.
10. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). St. George's Hospital Medical School, Department of Psychiatry, University of London, Cranmer Terrace, London. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD001765.
11. Hollander E, Koran LM, Goodman WK, Greist JH, Ninan PT, Yang H, Li D, Barbato LM. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY 10029, USA. *Clin Psychiatry*. 2003 Jun;64(6):640-7.
12. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Servizio di Psicologia Medica, Università di Verona, Italy-Br J Psychiatry*. 1995 Apr;166(4):424-43.
13. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. Department of Epidemiology, School of Public Health, University of California, Los Angeles 90095-1772, USA. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Jun;22(3):309-17.
14. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, Huppert JD, Kjernis-

ted K, Rowan V, Schmidt AB, Simpson HB, Tu X. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):151-61.

15. Volpato Cordioli A, Heldt E, Braga Bochi D, Margis R, Basso de Sousa M, Fonseca Tonello J, GusManfro G, Kapczinski F. Cognitive-behavioral group therapy in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. *Psych other Psychosom*. 2003 Jul-Aug;72(4):211-6.

16. Tolin DF, Maltby N, Diefenbach GJ, Hannan SE, Worhunsky P. Cognitive-behavioral therapy for medication nonresponders with obsessive-compulsive disorder: a wait-list-controlled open trial. Anxiety Disorders Center, The Institute of Living/Hartford Hospital, Hartford, CT 06106, USA. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jul;65(7):922-31.

17. Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. Anxiety and Mood Disorders Unit, Department of Neurosciences, University of Turin, Italy. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):1004-9

18. Koran LM, Gamel NN, Choung HW, Smith EH, Aboujaoude EN. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA. *J Clin Psychiatry*. 2005 Apr;66(4):515-20.

19. Casey DA, Davis MH. Obsessive-compulsive disorder responsive to electroconvulsive therapy in an elderly woman. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Louisville School of Medicine, KY. *South Med J*. 1994 Aug;87(8):862-4.

20. Kang JI, Kim CH, Namkoong K, Lee CI, Kim SJ. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Gyeonggi-do, South Korea. *J Clin Psychiatry*. 2009 Dec;70(12):1645-51. Epub 2009 Aug 25.

21. Richter EO, Davis KD, Hamani C, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lozano AM. Cingulotomy for psychiatric disease: microelectrode guidance, a callosal reference system for documenting lesion location, and clinical results. Department of Neurosurgery, University of Florida, Gainesville, Florida, USA. *Am J Psychiatry*. 2002 Feb;159(2):269-75.

22. Markovitz PJ, Stagno SJ, Calabrese JR. Buspirone augmentation of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH. *Am J Psychiatry*. 1990 Jun;147(6):798-800.

23. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, Saxena S. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, Anxiety Disorders Program, University of California-Los Angeles School of Medicine USA. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):565-8.

24. Mahendran R, Liew E, Subramaniam M. De novo emergence of obsessive-compulsive symptoms with atypical antipsychotics in Asian patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a retrospective, cross-sectional study. Institute of Mental Health and Woodbridge Hospital, Singapore. *J Clin Psychiatry*. 2007 Apr;68(4):542-5.

25. Stamouli S, Lykouras L. Quetiapine-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of five cases. Department of Psychiatry, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Aug;26(4):396-400.

26. Aboujaoude E, Barry JJ, Gamel N. Memantine augmentation in treatment-resistant obsessi-

- ve-compulsive disorder: an open-label trial. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Feb;29(1):51-5.
27. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clonazepam treatment of obsessions and compulsions. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, CA 94305. *J Clin Psychiatry.* 1990 Apr;51(4):158-61.
28. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, Hill JL, Grover GN, Bernstein SE, Murphy DL. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. Laboratory of Clinical Science, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland 20892. *J Clin Psychopharmacol.* 1991 Aug;11(4):242-8.
29. Carey PD, Lochner C, Kidd M, Van Ameringen M, Stein DJ, Denys D. Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: is response to treatment predictable. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012 Nov;27(6):321-5.
30. Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, Muller JE, van Ameringen M, Stein DJ. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study MRC Research Unit on Anxiety Disorders, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa. *BMC Psychiatry.* 2005 Jan 24;5:5.
31. Fineberg NA, Sivakumaran T, Roberts A, Gale T. Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005 Jul [cited 2023 Jul 12];20(4):223-6.
32. Kordon A, Wahl K, Koch N, Zurowski B, Anlauf M, Vielhaber K, Kahl KG, Broocks A, Voderholzer U, Hohagen F. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Luebeck, Luebeck, Germany. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Oct;28(5):550-4.