

TRATAMIENTO DEL TOC REFRACTARIO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Guillermo J. Dager Pérez, MD.¹

Resumen

La prevalencia del Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) se estima entre el 2-3% de la población general y el 10% de los pacientes ambulatorios en las consultas de psiquiatría. A pesar que existen tratamientos efectivos tanto farmacológicos como psicoterapéuticos, este sigue siendo un trastorno de difícil manejo con resistencia al tratamiento y las altas tasas de recaída una vez suspendido el tratamiento siguen siendo la constatación. El objetivo de esta revisión es extraer información con evidencia demostrada sobre el manejo de pacientes con TOC que han sido tratados con ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina) y que no han respondido efectivamente o han respondido parcialmente. Las alternativas terapéuticas para los pacientes con TOC que no responden al tratamiento de primera línea tienen poca evidencia positiva y han demostrado efectividad modesta, así como los tratamientos alternativos, lo que indica que aún se necesitan más estudios en este campo.

Palabras claves: Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) refractario, Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS), Terapia Cognitivo Conductual (TCC).

Summary

The prevalence of Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is estimated at 2-3% of the general population and 10% of outpatients in psychiatric consultations. Although there are effective treatments both pharmacological and psychotherapeutic, it remains as an unwieldy disorder with treatment resistance and high rates of relapse after discontinuing treatment. The aim of this review is to extract information with evidence shown on the management of patients with OCD who were treated with SSRIs (Selective serotonin reuptake inhibitors) and who have not responded effectively or partially responded. Therapeutic alternatives for patients with OCD who do not respond to first-line treatment and have little positive evidence has shown modest effectiveness, as well as alternative treatments, indicating that further studies are still needed in this field.

Keywords: Obsessive Compulsive Disorder (OCD) refractory inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), cognitive behavioral therapy (CBT).

¹ Médico Residente de Psiquiatría, ICSN - Clínica Montserrat -Universidad El Bosque
guillo-dager10@hotmail.com
Fecha de recepción: Junio 2012

Fecha de aceptación: Octubre 2012

INTRODUCCIÓN

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es uno de los trastornos más relevantes de la psiquiatría moderna por lo cual ha despertado un creciente interés en ámbitos como la psiquiatría biológica y la investigación clínica. Este creciente interés obedece a varias razones: Primero su prevalencia, la cual se ha reportado que es más alta de lo que se pensaba anteriormente. Se estima que este trastorno lo padecen el 2-3% de la población general y el 10% de los pacientes ambulatorios en las consultas de psiquiatría (1). Segundo el descubrimiento de las bases genéticas y biológicas de este trastorno, que antes se consideraba un trastorno de origen netamente psicológico. Tercero por los adelantos respecto a su tratamiento. Anteriormente se creía que era difícil de tratar y resistente a los manejos convencionales; en la actualidad existen tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos con efectividad comprobada con evidencia científica.

El TOC es un desorden con tendencia a la cronicidad, clasificándose en el DSM-IV dentro de los trastornos de ansiedad. Se caracteriza por el padecimiento de obsesiones y compulsiones, síntomas que causan una incapacidad variable en el individuo que lo padece, afectando varias áreas de su funcionamiento tales como el ámbito familiar, social y laboral entre otros. Este funcionamiento puede tener grados variables de compromiso, lle-

gando a ser altamente incapacitante, por lo que se hace necesario realizar un tratamiento que mejore la calidad de vida.

Las obsesiones consisten en ideas, impulsos, sensaciones, pensamientos e incluso imágenes que invaden la mente del paciente en contra de su voluntad y son percibidas como intrusas y egodistónicas (no deseadas), aunque el paciente reconoce y entiende que son producidas por su mente y no por el medio externo o impuestas por otros. Estas son capaces de causarle ansiedad y síntomas somáticos como sudoración, taquicardia y taquipnea, produciendo en el paciente repudio y malestar general (2).

A su vez, las compulsiones consisten en actos o conductas elaboradas, repetitivas y ritualizadas que tienen como fin neutralizar la obsesión y calmar la ansiedad que esta produce. Las compulsiones son percibidas por el paciente como incómodas e irracionales, pero el paciente no puede resistirse a realizarlas y una vez se producen se calma la ansiedad y el malestar que desencadenan las obsesiones (2).

A finales de los 60s se descubrió que la Clomipramina, un antidepresivo triciclo con acción sobre la serotonina, era útil para tratar el TOC, comparado con los demás antidepresivos. Así nació la teoría de que la vía implicada en el TOC era la serotoninérgica, convirtiéndose este fármaco

en el tratamiento de elección. En la actualidad el tratamiento de primera línea son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), demostrando como grupo eficacia comparable a la Clomipramina. Sin embargo existen ciertas limitaciones en la respuesta a estos tratamientos y por lo tanto muchos clínicos y expertos consideran que este sigue siendo un trastorno difícil de tratar, con altas tasas de resistencia y recaída una vez culminado el tratamiento.

A continuación exponemos las limitaciones más importantes encontradas en los pacientes con TOC manejados con ISRS. 1° Está demostrado que se necesitan dosis mayores que las utilizadas con éxito en depresión. 2° Solo 40- 60% de los pacientes obtienen una respuesta significativa con estos fármacos. 3° De ese porcentaje, sólo se mejora el 50-70% de los síntomas. 4° 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 depresión. 5° 40% de los pacientes no obtienen una repuesta significativa. 6° De los pacientes que responden, persiste la sintomatología en 30-50%. 7° Existe una prevalencia de recaída mucho mayor que la vista en la depresión al suspender el tratamiento (1) (2).

La APA (American Psychiatry Association) también considera como tratamiento de primera línea para el TOC la terapia conductual de ex-

posición y prevención de respuesta (TEP), incluida en los protocolos 2007. La mayoría de los estudios validan la TEP como una terapia eficaz y comparable a los ISRS en el TOC, pero muestra también ciertas limitaciones. Las ya mencionadas para los fármacos, además de su alto costo y las dificultades para su aplicación, ya que muchos psiquiatras no están entrenados en esta intervención y no es aplicada de rutina.

Todo lo anteriormente expuesto pone en evidencia la necesidad de una búsqueda de tratamientos alternativos que aumenten las tasas de respuesta para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Las alternativas propuestas se dividen en dos grandes grupos: las primeras son intervenciones potenciadoras de los ISRS en pacientes con respuesta parcial: ISRS más Clomipramina, ISRS más Potenciadores serotonérgicos, ISRS más Terapia Cognitivo Conductual (TCC), ISRS más Clonazepam, ISRS más Litio, ISRS más Antipsicóticos Atípicos, ISRS más Antagonistas Glutamatérgicos, ISRS más Pindolol, ISRS más Ondansetrón, ISRS más Inositol. La segunda son las intervenciones alternativas a los ISRS cuando los pacientes no responden al tratamiento, que a su vez se dividen en farmacológicas (cambiar un ISRS por otro del mismo grupo o cambiar a Clomipramina, Venlafaxina o Mirtazapina) y no farmacológicas (Terapia Electro Convulsiva, Terapia de Estimulación Magnética Transcraneal, Psicoterapia Psicodinámica, Psicocirugía).

Otro punto importante es que el clínico establezca la respuesta del paciente al tratamiento de primera línea, para poder decidir qué alternativa podrá emplear, por lo que hay que establecer cuáles son los desenlaces posibles una vez instaurados los tratamientos en dosis y tiempo adecuados. Estos desenlaces se pueden dividir en tres grandes grupos: El primero es el de respuesta adecuada, el segundo de respuesta parcial y el tercero de no respuesta. A los respondedores parciales y no respondedores se les llama refractarios al tratamiento de primera línea y si el paciente no responde a dos niveles de intervención se considera resistente. La refractariedad y la permanencia de síntomas, aún en el mejor de los tratamientos, continúa siendo la constante en el TOC (2) (3).

Para la terapia farmacológica se necesitan 12 semanas de tratamiento continuo con un ISRS a dosis adecuadas. La escala de medición más utilizada en el mundo y en los ensayos clínicos es la escala Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) seguida por la escala de funcionamiento global. Se deben realizar las dos escalas antes de comenzar el tratamiento y una vez iniciadas las intervenciones, de esta forma se podrá decir si el paciente obtuvo una respuesta adecuada, es decir, si puede ser considerado como “respondedor”; para esto se deben haber disminuido 25%-35% de la escala de Y-BOCS o haber mejorado 1-2 puntos en la escala de funcionamiento global (2) (3).

Existen dos grupos entre los pacientes con respuesta: El primero es el respondedor adecuado, quien supera el 35% de la disminución de la puntuación en la escala de Y-BOCS o dos puntos o más en la escala de funcionamiento global. El segundo grupo es el que obtiene una mejoría entre el 25-35% en la puntuación de la escala Y-BOCS, pero no supera 35% o solo obtiene una recuperación de 1 punto en la escala global, estos son considerados respondedores parciales (2) (3).

Todos los pacientes que estén por debajo de 25% en la disminución de la puntuación en la escala de Y-BOCS o no mejoren ni 1 punto en la escala de funcionamiento global se consideraran no respondedores (2) (3).

También es importante establecer la severidad del trastorno. En la actualidad no hay consenso preciso sobre este punto y muchos autores afirman que la escala de Y-BOCS no es útil para este fin, pero Amir, Foa y Cols, en 1997 propusieron las siguientes interpretaciones de la puntuación total: 0-7, subclínico; 8-15, leve; 16-23, moderado; 24-31, grave; y 32-40, extremo. Para fines prácticos en esta revisión se proponen solo 4 categorías, donde la primera es ausencia de enfermedad o enfermedad subclínica (0-7), leve (8-23), moderada (24-31) y grave o severa (32 en adelante). También es útil en ciertos casos evaluar cada apartado por individual y evaluar la severidad de cada tipo de síntoma (2) (3).

El objetivo de esta revisión de la literatura fue extraer información importante y útil sobre el manejo de pacientes con TOC refractario, es decir, pacientes con respuesta parcial o sin respuesta al tratamiento de primera línea con ISRS, siendo éstos casi la mitad de los pacientes tratados, para ayudar a enfrentar al clínico este desafío.

METODOLOGÍA

Esta es una revisión narrativa de la literatura científica, para extraer la evidencia que existe sobre las intervenciones terapéuticas en el TOC refractario y sacar conclusiones útiles alineadas con los objetivos descritos.

Entre septiembre de 2010 y mayo de 2011 se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline y Cochrane. Se escogieron artículos de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales de pacientes con TOC refractario y otros artículos relacionados, alineados con el objetivo de la presente revisión.

También se revisaron las guías de manejo de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) y de la American Psychiatric Association (APA), extrayendo información sobre la eficacia de las intervenciones propuestas para tratar el TOC refractario al tratamiento con ISRS.

Posterior a la recolección de los artículos se realizó una narrativa de las conclusiones que se extrajeron de

cada uno de los estudios y se construyó un algoritmo con pautas clínicas que sean útiles para los terapeutas encargados de tratar estos pacientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

EVIDENCIA DE LAS ALTERNATIVAS DE LOS NO RESPONDEDORES

CAMBIAR UN ISRS POR OTRO ISRS

A pesar de haber pocos estudios que lo respalden, las guías de la APA, entre otras y clínicos expertos recomiendan que cuando un paciente con TOC es no respondedor se debe aumentar la dosis del ISRS hasta llegar a la dosis máxima, o cambiar el ISRS por otro ISRS, pudiéndose hacer hasta tres veces, lográndose encontrar respuesta posterior. En sus guías de manejo la APA reporta 50% de respuesta al cambiar un ISRS por otro cuando el paciente no ha respondido. En esta revisión no se encontró ningún estudio que respalde esta intervención, sin embargo es considerada como una intervención útil (2).

CAMBIAR O AGREGAR CLOMIPRAMINA

La mayoría de los estudios encontrados en esta revisión demostraron la eficacia de la Clomipramina en el TOC, incluso una revisión sistemática reporta una leve superioridad sobre los ISRS, aunque sin diferencia estadística. Ningún estudio encontrado verificó si los pacientes sin respuesta a los ISRS se beneficiaban del cambio o adición de Clomipramina. A

pesar de que existe poca evidencia sobre esta intervención, las guías de manejo de la APA la recomiendan como alternativa. Un solo estudio en 2008 comparó la monoterapia con Citalopram contra la combinación Citalopram y Clomipramina siendo superior la combinación en pacientes con respuesta parcial, no así, en no respondedores (4).

Queda a juicio del psiquiatra si utilizará la Clomipramina de primera línea o la utiliza como alternativa si no hay respuesta. Por la cantidad de efectos adversos es mejor iniciar con un ISRS y si el paciente no responde se podría cambiar por la Clomipramina, o agregarle la Clomipramina al ISRS, teniendo en cuenta el aumento de los efectos adversos incluido el síndrome serotoninérgico (5).

TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL (TCC)

Está demostrado que la terapia cognitivo conductual (TCC) es eficaz en el TOC, sobre todo cuando predominan las compulsiones. También se ha demostrado que los resultados a largo plazo son mejores con la TCC que con los medicamentos, ya que son más duraderos y la mejoría se mantiene una vez suspendido el tratamiento. Dentro de los diferentes tipos de TCC, la terapia con más evidencia y recomendación por las guías, es la de exposición y prevención de respuesta; no existiendo mucha claridad sobre el papel que juegan otros tipos de TCC en el tratamiento del TOC resistente y refractario (6).

Solo se encontró en la revisión un estudio donde se seleccionaron 20 adultos con TOC (criterios DSM-IV) con antecedentes de respuesta inadecuada a la dosis adecuada de medicamentos múltiples, así como una alta tasa de trastornos comórbidos. Los pacientes recibieron 15 sesiones de TCC. El estudio concluyó que la TCC es un tratamiento útil para pacientes con TOC que no han respondido adecuadamente a los medicamentos inhibidores de la recaptura de serotonina (6).

Los demás estudios solo estaban enfocados a demostrar la eficacia de la TCC, pero no específicamente en pacientes con mala respuesta o respuesta parcial a los ISRS. La recomendación es que se use como aumento a los ISRS sin suspender los anteriores (6).

VENLAFAXINA

Los estudios sobre Venlafaxina son recientes en comparación con otras intervenciones. El primer estudio fue un ensayo clínico publicado en 2002, este estudio trataba de verificar la eficacia de la Venlafaxina en comparación con la Clomipramina, pero solo en pacientes de primera vez y no refractarios. Los resultados fueron escasos mostrando que podría ser posible que fuera útil en el TOC, pero con menos efectos adversos que la Clomipramina (7).

En 2003 se realizó otro estudio que mostró resultados similares; el objetivo de los estudios cambió y se

comenzó a enfocar los estudios en pacientes no respondedores. Ese mismo año se publicó un estudio abierto, se tomaron 29 pacientes que no habían respondido al tratamiento con ISRS se les dio Venlafaxina y se evaluó la respuesta en la escala de funcionamiento global. Se encontró que la Venlafaxina puede ser beneficiosa para las personas con TOC, incluidas las que no han respondido a anteriores ensayos con ISRS. Sin embargo se recomendó realizar estudios aleatorizados controlados para mejorar la evidencia (7).

En 2004 se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego Venlafaxina y Paroxetina, participaron 150 pacientes divididos en dos brazos, los resultados mostraron que la Venlafaxina podría ser útil en pacientes que no respondieron a Paroxetina, pero también se demostró que la Paroxetina era mucho más efectiva en pacientes que no respondieron a Venlafaxina, lo que corrobora que los ISRS son los fármacos con mayor impacto en la mejoría del TOC (8).

Por último se encontró una revisión de la literatura publicada en el 2005 en Medline, donde se realizó una búsqueda de la bibliografía entre 1996 y 2004 sobre la Venlafaxina en el TOC. Muchos de los ensayos abiertos mostraron buenos resultados, pero el único ensayo clínico controlado con placebo no encontró mejoría estadísticamente significativa del tratamiento con Venlafaxina, sin embargo, limitaciones metodoló-

gicas pueden haber influido en los resultados (9).

A pesar de la relativa escasez de datos que impiden extraer conclusiones definitivas, la evidencia disponible sugiere que la Venlafaxina es eficaz y bien tolerada en el tratamiento del TOC. Por desgracia, no ha mostrado ninguna ventaja particular en relación a los medicamentos actualmente recomendados. En cuanto a los pacientes no respondedores se recomienda como una estrategia útil, aunque se necesitan más ensayos clínicos que lo corroboren.

MIRTAZAPINA

El interés de la Mirtazapina en el TOC también es reciente, en 2004 se publicó el primer estudio que se efectuó para determinar si la combinación de Mirtazapina-Citalopram podría inducir un mayor efecto sobre el sistema serotoninérgico en los sujetos con TOC, comparado con el Citalopram en monoterapia. Este estudio se realizó con pacientes en primer episodio, no en pacientes con mala respuesta, por lo que no es útil para demostrar si esta intervención es eficaz para el grupo de pacientes de la presente revisión. Se encontró un inicio más temprano de la acción de respuesta de los síntomas del TOC y la reducción de efectos secundarios. La recomendación final fue que esta estrategia necesitaba más investigación y corroboración, a través de estudios aleatorizados doble ciego, controlados con placebo.

En el 2005 se publicó un estudio abierto, doble ciego controlado con placebo, a 12 semanas, en el cual se concluyó que la Mirtazapina puede ser una terapia efectiva para el TOC. Los autores recomendaron que estos resultados deben ser replicados en estudios de doble ciego aleatorizados controlados con placebo (10) (11).

A pesar que los estudios son pocos se recomienda la Mirtazapina en pacientes no respondedores al tratamiento con ISRS, quedando a juicio del clínico si se reemplaza al ISRS o se adiciona la Mirtazapina a este.

TERAPIA ELECTRO CONVULSIVA (TEC)

La TEC es una de las terapias somáticas más eficaces en psiquiatría. Ha demostrado su eficacia en el trastorno depresivo mayor y la esquizofrenia en pacientes refractarios al tratamiento de primera línea. Sin embargo, en el TOC hay poca evidencia que respalde su utilidad, incluso en pacientes de primera vez, sin ensayos previos. En 1994 se publicó un estudio observacional en el que se le realizó TEC a pacientes resistentes al tratamiento con ISRS u otras alternativas, la mayoría de los sujetos mostraron una mejoría considerable en los síntomas obsesivo compulsivos y se mantuvo la mejoría hasta un año después.

Por último, se publicó un reporte de caso en el que una mujer de edad avanzada con trastorno depresivo mayor recurrente comenzó a desarrollar síntomas obsesivo-compul-

sivos. Se le realizó TEC, logrando mejoría de sus síntomas tanto depresivos como obsesivo-compulsivos. Posterior a esto se le realizaron terapias de mantenimiento para evitar recaídas. El reporte no especifica si la mejoría de los síntomas obsesivo-compulsivos fue independiente de la mejoría de la depresión (12).

Existe muy poca evidencia que respalde la TEC en el TOC resistente; se necesitan más estudios sobre todo ensayos clínicos aleatorizados controlados, pero se recomienda como alternativa cuando las otras estrategias han fracasado, ya que es una terapia segura y sin muchos efectos colaterales y que ha dado resultados a clínicos expertos en su práctica clínica.

TERAPIA DE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (TEMTC)

Es una intervención reciente que está aún en estudios e intenta reemplazar el TEC, por inducir, al parecer, los mismos efectos terapéuticos de forma más selectiva, pero en la actualidad no está tan demostrada su utilidad en la depresión y la esquizofrenia, trastornos de referencia para la mayoría de las intervenciones que se intentan introducir en psiquiatría.

En 2007 se publicó un estudio de TEMTC repetitiva comparada con placebo en pacientes con TOC. El estudio fue aleatorizado, doblemente enmascarado y controlado con placebo. Se aleatorizaron los sujetos a dos grupos, uno de TEMTC y otro

de estimulación falsa (placebo). Los dos grupos no mostraron cambios con 10 sesiones, pero el grupo de TEMTC mejoró significativamente con 20 sesiones en comparación con el grupo placebo (13).

En 2009 se publicó otro ensayo clínico aleatorizado y controlado de TEMTC, pero esta vez enfocada a la corteza orbito frontal en pacientes refractarios al tratamiento con psicofármacos. Hubo varias vías de análisis de resultados, logrando identificar que la TEMTC fue superior al placebo (14).

El estudio más reciente de esta línea fue publicado en el año 2010, es un estudio clínico aleatorizado y controlado de TEMTC repetitiva en el TOC resistente al tratamiento estándar. Se logró demostrar que la TEMTC era superior al placebo, en pacientes con mala respuesta al tratamiento con ISRS (15).

Estos tres estudios demostraron la eficacia de la TEMTC en el TOC, incluido el TOC refractario, por lo que se recomienda incluso por encima de la TEC, por tener más respaldo en la evidencia científica y ser más segura ya que es más selectiva y no necesita generar una convulsión para producir el efecto deseado.

PSICOCIRUGÍA

La psicocirugía fue una de las primeras intervenciones somáticas en psiquiatría, desprestigiada por su alto grado de invasividad y secuelas cuando se realizaba en grandes áreas

cerebrales como las lobectomías y trepanaciones; reaparece hoy en día como una buena alternativa con sus modernas técnicas muy selectivas y casi sin secuelas neurológicas, como la Cingulotomía y Capsulotomía empleadas en el TOC.

En 2002 se completó un estudio observacional en 44 pacientes con TOC refractario al tratamiento en quienes se realizó Cingulotomía y fueron seguidos a 32 meses. Se observó que el 32% (n=14) mostraron respuesta y otro 14% (n=6) respuesta parcial. Por lo tanto, el 45% (n=20) de los pacientes tuvo al menos respuesta parcial. Se reportaron pocos eventos adversos. Se concluyó que el 32 a 45% de los pacientes no respondedores a la medicación y los tratamientos conductuales para el TOC mejoró al menos en parte después de Cingulotomía (16).

En 2003 se publicó un estudio observacional de Capsulotomía anterior bilateral para pacientes con TOC refractario en el que se reclutaron 15 pacientes. La recuperación media observada en la escala Y-BOCS fue de 33,2% (P=0,017). El 52,9% de los pacientes mostraron una recuperación del 33%. El 29,4% mostró una recuperación del 50% y el 17% mostró una recuperación del 66%. En las pruebas neuropsicológicas no se reveló ningún paciente con déficit cognitivo (17).

En 2004 se publicó otro estudio observacional prospectivo para investigar la eficacia y eventos adversos

cognitivos de la Cingulotomía Anterior Bilateral Estereotáxica, como un tratamiento para pacientes con TOC refractario, con un seguimiento durante 12 meses. Los pacientes fueron elegibles si tenían TOC severo y un riguroso tratamiento previo sin éxito. Se evaluaron los pacientes con la escala Y-BOCS, la Impresión Clínica Global (CGI) y pruebas neuropsicológicas para evaluar la eficacia y los cambios cognitivos de la Cingulotomía antes y 12 meses después de la operación. La tasa de mejoría media de las puntuaciones de Y-BOCS alcanzada desde el inicio fue de 36,0% (16) (17).

Está claro que no se pueden realizar con facilidad estudios controlados, aleatorizados con psicocirugía por todos los inconvenientes éticos y clínicos que esto representa, pero en estos estudios observacionales se evidencia claramente que es una terapia eficaz en pacientes no respondedores a todo tipo de tratamientos. Igualmente se demostró que es una intervención con pocos eventos adversos intraquirúrgicos y que genera mínimos riesgos en déficit cognitivo posterior o secuelas neurológicas por lo que se recomienda como última línea de tratamiento para pacientes con TOC severo altamente incapacitante y resistente a los tratamientos.

PSICOTERAPIA PSICODINÁMICA

Existe muy poca evidencia sobre la utilidad de la Psicoterapia Psicodinámica en el TOC, basándonos en los sistemas de calificación de la medicina basada en la evidencia. Sin embargo,

existe una vasta experiencia clínica y psicoterapéutica que señala su utilidad como lo resume claramente el doctor Glen Gabbard en su texto de Psiquiatría Psicodinámica en la práctica clínica, en donde explica claramente la importancia de la farmacoterapia y la psicoterapia cognitivo conductual en el TOC, indicando también la importancia que tiene la psicoterapia Psicodinámica en ciertos casos. Expone que existe un grupo grande de pacientes en los cuales la no respuesta al tratamiento farmacológico y psicoterapéutico puede entenderse como una gran resistencia inconsciente a su mejoría. Existen diversas razones que deben individualizarse, pero las más comunes descritas por Gabbard son: una ganancia primaria, la presencia de un círculo vicioso obsesivo compulsivo que representa una defensa contra la desintegración del Self, por lo que se necesita perpetuarlo a expensas de un gran sufrimiento. También nos enseña el profesor Gabbard que en muchos casos es imprescindible entender el funcionamiento mental del individuo, sobre todo su parte inconsciente, para comprender sobre los orígenes de los síntomas obsesivos y sus contenidos, por lo que aquí también estaría indicada la Psicoterapia Psicodinámica.

En 2009 se publicó un artículo sobre el papel de la terapia Psicodinámica en el TOC. Sobre la base de la eficacia demostrada en ensayos clínicos, en varios textos las intervenciones Psicodinámicas a menudo son considerados irrelevantes o están contraindicados. En dicho trabajo, los auto-

res presentan 5 casos clínicos de TOC en quienes se realiza intervención Psicodinámica para optimizar los resultados. Los autores sugieren que una cuidadosa historia psicosocial y una formulación dinámica pueden enriquecer la comprensión de los pacientes con TOC y a veces pueden ser considerados como tratamientos alternativos o complementarios. Los autores recomendaron las Intervenciones Psicodinámicas para dos subgrupos de pacientes: aquellos con TOC de inicio tardío, que coincide con los factores de estrés interpersonal y los que tienen trastorno de personalidad límite asociado.

EVIDENCIA DE LAS ALTERNATIVAS DE LOS RESPONDEDORES PARCIALES

AUMENTO DE LA ACTIVIDAD SEROTONINÉRGICA

Las teorías psicofarmacológicas apuntan a que la neuropsicopatología del TOC está relacionada con la serotonina y sus receptores, por la respuesta hacia la mejoría que han obtenido los pacientes utilizando inhibidores de la recaptura de serotonina. Stahl en su texto de psicofarmacología de 1998 plantea unas posibles razones por las cuales los ISRS no son eficaces en algunos pacientes, planteando tres teorías (y sus posibles intervenciones):

- Agotamiento de la serotonina, porque la neurona no la produce (Buspirona).

- Agotamiento de serotonina, porque la neurona no la libera (Fenfluramina).
- Que los receptores postsinápticos 5HT₂, no respondan a la actividad de la serotonina (ASIR Trazodona).

BUSPIRONA

La Buspirona un agonista parcial de autoreceptores 5-HT_{1A}. Fue el primero en ser estudiado en TOC. En 1990 se publicó un artículo de un estudio abierto realizado en 11 pacientes con TOC en tratamiento con monoterapia de Fluoxetina seguido por el aumento con Buspirona. La terapia de combinación fue estadísticamente superior a la Fluoxetina sola. Los resultados señalan la importancia de los autoreceptores 5-HT_{1A} en el TOC.

En 1991 se publicó otro estudio, pero en esta ocasión comparando la Clomipramina vs la Buspirona. La conclusión fue que Ambos fármacos dan lugar a mejoras significativas y similares en las puntuaciones en la escala de Yale-Brown, pero que se necesitaban más estudios para corroborar esos datos (18).

En 1992 se publicó un estudio aleatorizado doblemente enmascarado y contralado con placebo, de Buspirona como adyuvante a la Clomipramina en pacientes con TOC. Se escogieron 14 paciente que habían recibido Clomipramina durante 3 meses con una respuesta parcial (28% de los síntomas). Se aleatorizaron a dos brazos, uno que se le adicionó Buspirona y

al otro placebo. No hubo cambios significativos en comparación con los registros iniciales con Clomipramina sola, ya sea después de la adición del placebo durante 2 semanas o Bupiriona durante 10 semanas (19).

En 1993 se publicó otro artículo de un estudio en el que se añadió Bupiriona al tratamiento de 33 pacientes con TOC que eran refractarios a la terapia convencional con Fluvoxamina. Se encontró como resultado que la adición de Bupiriona a Fluvoxamina no era mejor que el placebo en la reducción de los síntomas del TOC (20).

En cuanto a la Bupiriona, la mayoría de los estudios son desalentadores incluyendo el más importante, el ensayo clínico aleatorizado y controlado, el cual no mostró aumento de la mejoría al adicionarlo a un ISRS, aún así se recomienda sobre todo en pacientes con predominio de síntomas ansiosos independiente del TOC como terapia de aumento en respondedores parciales.

TRAZODONA

En 1990 se publicó un estudio en el que se adicionó Trazodona al tratamiento de pacientes con TOC resistente a Clomipramina. Los resultados mostraron que el grupo, mostró una mejoría significativa, pero muy leve (21).

Después de ver estos resultados se realizó un estudio en 1992 para corroborar la posible eficacia de la Trazodona que constaba de dos brazos doble enmascarados, uno con placebo y otro

con Trazodona. Los resultados fueron que no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de calificación de referencia del TOC de los que recibieron Trazodona (n=13) vs placebo (n=8). Estos resultados indican que la Trazodona carece de efectos antiobsesivos importantes (21).

En 1999 se publicó otro artículo de una serie de casos basado en la evidencia anterior de que la Trazodona puede tener propiedades antiobsesivas. Los autores evaluaron la eficacia de la Trazodona al adicionarla a los ISRS en 5 casos de pacientes con TOC. Todos los pacientes mostraron mejoría sintomática al añadir Trazodona observando también mejor tolerabilidad de los ISRS (21).

En resumen sobre la Trazodona, dos estudios mostraron que no habían beneficios y el más reciente realizado en 1999 demostró que sí había algún tipo de beneficio, pero sobretodo en pacientes en los que existía comorbilidad con insomnio.

FENFLURAMINA

Es un psicoestimulante que libera serotonina, por lo cual despertó interés para su uso en el manejo del TOC. En 1990 en el Journal de psiquiatra se publicó un artículo de un estudio de adición de Fenfluramina en un grupo de 6 pacientes con respuesta parcial al tratamiento con Fluoxetina, Fluvoxamina y Clomipramina. La adición de Fenfluramina fue bien tolerada y dio lugar a una nueva disminución de las obsesiones y compulsiones en seis

de estos pacientes. Pero se necesita la realización de ensayos clínicos para confirmar este hallazgo.

En 1991 en el Journal de psiquiatra se publicó un artículo de un estudio de adición de Fenfluramina a 2 pacientes con respuesta parcial al tratamiento con Clomipramina. Los resultados mostraron mejoría parcial de los síntomas y se recomendó continuar realizando estudios (22).

A pesar que los dos estudios abiertos mostraron cierta eficacia como terapia de aumento en el TOC se abandonaron los estudios sin estar claras las razones. En la actualidad por sus efectos adversos no se recomienda como alternativa en pacientes con respuesta parcial.

ISRS MÁS CLONAZEPAM

Las benzodiacepinas han demostrado ampliamente su utilidad en el los trastornos de ansiedad, pero por tener efectos adicionales sobre la serotonina se pensó que el Clonazepam podría ser más útil en el TOC sobre las otras benzodiacepinas. En 1990 se publicó un artículo de un estudio con 3 pacientes con TOC que fueron tratados con Clonazepam como monoterapia por período de hasta 1 año. El Clonazepam mostró un comienzo de acción rápido. Uno de los pacientes mostró reducción en las obsesiones y compulsiones que es equivalente o superior a lo visto con Clomipramina. El Clonazepam puede ser una alternativa útil a los antidepresivos serotoninérgicos en

pacientes que presentan intolerancia a estos medicamentos.

En el Journal de clínicas de psicofarmacología en 1992 se publicó un estudio en el que se comparan tres medicamentos, con eficacia comprobada en el TOC: la Clomipramina, un ISRS y el Clonazepam; con dos medicamentos como control: la Difenhidramina y la Clonidina, sin beneficio teórico demostrado. Se asignó aleatoriamente a los pacientes los 4 fármacos por 6 semanas, el estudio fue aleatorizado, doblemente enmascarado, cruzado de protocolo múltiple. La Clomipramina, el ISRS y el Clonazepam fueron eficaces en relación con los medicamentos de control en la reducción de los síntomas del TOC, sin embargo 40% de los sujetos no tuvieron una respuesta clínicamente significativa con el ISRS, el Clonazepam ni la Clomipramina. La Difenhidramina mostró poca eficacia y la Clonidina no fue eficaz. Se concluyó que la mejoría obtenida con el Clonazepam no estaba relacionada con los cambios en la ansiedad y se produjo al comienzo del tratamiento. El Clonazepam fue más eficaz que los otros medicamentos durante las primeras 3 semanas de tratamiento. Los resultados confirman y sugieren que el Clonazepam puede ser un tratamiento útil como alternativa para los pacientes con este trastorno, sobre todo para controlar los síntomas con mayor rapidez.

En el 2004 se publicó un artículo de un estudio doble ciego, aleatorizado,

controlado con placebo donde se investigó si el Clonazepam acelera o aumenta la respuesta global en los pacientes con TOC que son tratados con Sertralina. Para esto, 37 pacientes fueron asignados al azar, a 20 se les administró Sertralina y Clonazepam y a 17 Sertralina y placebo. El análisis no reveló diferencias significativas entre los grupos en el punto final en la escala principal (23) (24) (25).

Los dos primeros estudios, incluido el ensayo clínico, mostraron que el Clonazepam, además de tener efecto ansiolítico y mejorar a los pacientes con TOC podría tener efectos anti obsesivos propios, pero estos resultados no se pudieron replicar ya que incluso en el último ensayo no mostró eficacia. Tampoco se demostró si era útil en pacientes con respuesta parcial, sin embargo se recomienda sobre otras benzodicepinas cuando se necesita control de la ansiedad por sus posibles efectos sobre la serotonina.

EVIDENCIA DE ISRS MÁS LITIO

El Litio es de los psicofármacos más antiguos y uno de los más utilizados en depresión resistente, razón por la cual creó expectativas para el tratamiento del TOC. En 1991 se publicó un artículo acerca de un estudio de 16 pacientes con TOC que habían mejorado parcialmente durante 6 meses con Clomipramina y que luego fueron tratados secuencialmente con Triyodotironina y Litio por 8 semanas. El estudio fue doble ciego, controlado y cruzado. Los síntomas obsesivos y

epresivos, según los resultados de las escalas de evaluación, no cambió de forma significativa después de cualquier tratamiento adyuvante, en el análisis general. Un análisis detallado sobre cada paciente reveló que la medicación adyuvante no mostró cambios clínicamente significativos (superior al 25%) en los síntomas del TOC, pero el litio, y no la Triyodotironina, si mostró mejoría del 25% de depresión en el 44% de los pacientes (26).

En 1991 se realizó otro estudio en el que se adicionó Litio a Fluvoxamina en pacientes con respuesta parcial. Se hicieron dos brazos, uno con Fluvoxamina y placebo y otro con litio. A pesar de las 2 semanas de tratamiento con Litio, sólo se produjo una reducción pequeña, aunque estadísticamente significativa, en los síntomas obsesivo-compulsivos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no tuvieron una respuesta clínica significativa (26).

Estos dos estudios bien diseñados no mostraron que el Litio aumentara las tasas de respuesta en pacientes con respuesta parcial, por lo que se abandonaron las investigaciones. En la actualidad no es una terapia de aumento pura en el TOC, pero está recomendada en pacientes que tengan asociadas ideas suicidas y comorbilidades con TAB o depresión.

ISRS MÁS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Actualmente los Antipsicóticos atípicos son los fármacos de moda en psicofarmacología. En muchos estu-

dios han demostrado su eficacia en depresión bipolar y como coadyuvantes en depresión unipolar, razón por la cual también despertaron interés en el TOC, además de sus efectos sobre la serotonina, sistema implicado en el TOC. En el año 2006 se publicó en Cochrane Library una revisión sistemática incluyendo 28 ensayos clínicos aleatorizados en la que se concluyó que la adición de anti psicóticos 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 en los trastornos de ansiedad y el TOC. Sin embargo, cualquier conclusión debe ser provisional, en vista de la heterogeneidad clínica y metodológica. Gran parte de los ensayos se basan en pacientes con TOC resistente a los ISRS.

En el año 2007 se publicó un meta-análisis que tuvo como objetivo valorar la eficacia de los antipsicóticos en pacientes que recibieron ISRS a dosis y tiempo adecuado y no respondieron adecuadamente al tratamiento. Un total de 157 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir el fármaco en estudio y 148 a placebo. La razón ponderada de la tasa de respuesta fue de 3.31 (1,40 - 7,84 I.C. 95%). La conclusión del estudio fue apoyar la utilización de antipsicóticos como adyuvantes en los pacientes con TOC tratados con ISRS que no respondieron adecuadamente, pero se necesitan más estudios en este campo específico (27).

En 2010 se publicó un artículo con el objetivo de evaluar los efectos de la Antipsicóticos atípicos (en monoterapia o como aumento a los ISRS) en comparación con el placebo u otras formas de tratamiento farmacológico en pacientes con TOC. Las conclusiones fueron que los datos disponibles de los efectos de la Olanzapina en el TOC son demasiado limitados para extraer recomendaciones. Existe alguna evidencia, aunque mínima, de que la adición de Quetiapina o Risperidona aumenta la eficacia de los antidepresivos (28).

Con estos resultados los Antipsicóticos atípicos como grupo pueden ser los fármacos con la evidencia más sólida, ya que incluyen ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, una revisión sistemática y un meta análisis. Aunque es importante especificar que algunos estudios no son del todo concluyentes en cuanto a los resultados de eficacia como adyuvantes en el TOC, son los medicamentos más indicados como terapia de aumento en pacientes con respuesta parcial.

ISRS más Risperidona

En 2000 se publicó un ensayo clínico aleatorizado, doblemente enmascarado y controlado con placebo sobre adición de Risperidona en 36 adultos que no respondieron a la terapia con Fluvoxamina. El estudio tenía dos brazos, uno con Fluvoxamina más Risperidona y otro con placebo. El resultado arrojado fue una respuesta de 50% de los pacientes tratados con

Risperidona en comparación con 0% del grupo placebo (NNT 2). Lo anterior sugiere que los pacientes con TOC pueden responder a la adición de bajas dosis de Risperidona a la terapia con ISRS (29).

En el año 2005 se realizó otro estudio de adición de Risperidona a bajas dosis al tratamiento de pacientes que no respondieron a Fluvoxamina con igual diseño que el anterior. Este estudio preliminar sugiere que aún las dosis muy bajas de Risperidona (0,5 mg) son eficaces en pacientes con TOC que no habían respondido al tratamiento estándar con Fluvoxamina (30).

ISRS más Olanzapina

En el 2003 se publicó un ensayo clínico que tenía como objetivo investigar el efecto de la Olanzapina como adyuvante en pacientes con TOC refractarios a Paroxetina. Los resultados y conclusiones fueron que a combinación de estos medicamentos en general fue eficaz y bien tolerada y que la sedación inicial y la ganancia de peso fueron las reacciones adversas más frecuentes. Los hallazgos confirman que la adición de Olanzapina para el tratamiento en curso con los ISRS puede ser beneficiosa en pacientes que no responden a la monoterapia con el ISRS (31).

En 2004 se publicó un estudio donde se adicionó Olanzapina a pacientes tratados con Fluoxetina con respuesta parcial. El ensayo fue alea-

torizado, tuvo una muestra de 44 pacientes, con seguimiento a 6 semanas. Los datos indican que no hubo beneficio en la adición de Olanzapina durante 6 semanas en pacientes con TOC que no han tenido una respuesta satisfactoria a la Fluoxetina durante 8 semanas (32).

ISRS más Quetiapina

En 2002 se publicó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de adición de Quetiapina a 27 pacientes resistentes al tratamiento con ISRS. Los resultados encontrados mostraron que se logró una mejoría del 60% en la puntuación en la escala Y-BOCS a las 8 semanas en el 64% de los pacientes (NNT 2), en comparación con ninguna mejoría con placebo (33).

En 2008 se realizó otro ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo adicionando Quetiapina a pacientes con TOC, ya tratados con ISRS, que no respondieron adecuadamente al tratamiento. En este estudio, el aumento de la Quetiapina no fue más eficaz que el placebo. Una serie de limitaciones en el diseño del estudio probablemente contribuyó a los resultados negativos.

En el año 2007 se publicó otro artículo de un estudio comparativo retrospectivo de Quetiapina y Ziprasidona como adyuvante en el TOC resistente al tratamiento. Se concluyó que Ziprasidona resultó ser menos efectiva que la Quetiapina en el tratamiento de TOC refractario.

En 2006 se publicó una serie de casos de pacientes que tomaban Quetiapina, la cual al parecer indujo síntomas obsesivos. Se presentaron casos con trastorno bipolar tipo I (n=5), episodio depresivo mayor con síntomas psicóticos (n=1) y esquizofrenia (n=1) en los que la Quetiapina produjo de novo síntomas obsesivos compulsivos. Los mecanismos patogénicos subyacentes y los factores de riesgo para este efecto de la Quetiapina y de los Antipsicóticos atípicos no se dilucidaron en el reporte. Se recomendó ser más cuidadosos a la hora de prescribir estos medicamentos y que se deben ampliar los estudios al respecto (34).

A pesar que los estudios individuales de cada antipsicótico son ensayos clínicos controlados con alto grado de evidencia, una vez más los resultados son contradictorios y poco alentadores, siendo más contundentes los resultados de los fármacos como grupo. La Olanzapina no arrojó datos positivos en cuanto a su eficacia. La Risperidona tuvo datos más alentadores, aunque se necesitan más estudios y la Quetiapina donde se tenían tantas expectativas, mostró datos no concluyentes con artículos a favor y en contra, incluso una serie de casos que mostró inducción de síntomas obsesivos en pacientes que se trataron con Quetiapina, sin embargo estos fármacos se recomiendan de primera línea como adyuvantes en el TOC. Queda a juicio de clínico cuál utilizar, pero se recomienda la Risperidona como de primera línea en este grupo de medicamentos.

ISRS MÁS ANTAGONISTAS GLUTAMATERGICOS (MEMANTINA Y TOPIRAMATO)

Se tomaron estos dos medicamentos por tener más estudios realizados y citas en textos de psicofarmacología, ambos con actividad a nivel Glutamatergico. Esta idea surgió de los expertos y libros de texto sugiriendo que por ser el TOC un trastorno difícil de tratar con los medicamentos disponibles de tipo serotoninérgico, se debían buscar otras vías o circuitos que pudieran estar implicados en su génesis.

Memantina

La Memantina un medicamento de nueva generación que actúa bloqueando los receptores NMDA de Glutamato. En 2009 se publicó un artículo sobre un ensayo abierto donde se adicionó Memantina al tratamiento en pacientes que recibieron ISRS y no respondieron adecuadamente. Los resultados fueron que casi la mitad de los sujetos experimentaron una mejoría significativa de los síntomas. Pero también se reportó que el estudio estaba limitado por su muestra pequeña, presencia de comorbilidades y la falta de grupo control. Se recomendó que se debían realizar ensayos clínicos de mejor calidad metodológica y muestras más grandes para poner a prueba estas conclusiones (35).

Posterior a este estudio en el mismo año se publicó otro ensayo abierto en el que se comparó la eficacia de la Me-

mantina en pacientes con TOC y TAG (Trastorno de Ansiedad Generalizada), que no respondieron al tratamiento convencional. Los resultados sugieren que la Memantina puede tener una eficacia preferencial en el tratamiento del TOC en comparación con el TAG. Estos resultados preliminares justifican realizar más estudios controlados con placebo en el TOC (36).

Por último en el año 2010 se realizó un estudio de casos y controles en pacientes con TOC grave. Este estudio proporciona evidencia preliminar de apoyo para la eficacia de Memantina como adyuvante en pacientes con TOC grave. Se sugieren la realización de ensayos controlados, aleatorizados doble ciego para demostrar estos hallazgos (37).

Estos estudios, aunque casi todos ensayos abiertos y uno observacional, muestran la posible eficacia de la Memantina como una nueva alternativa de adyuvancia en pacientes con TOC con mala respuesta, incluso en el futuro podría estudiarse en TOC con ninguna respuesta inicial, por mostrar resultados en TOC grave. Es claro que se deben realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados para corroborar estos datos, pero es uno de los medicamentos que muestra más esperanza para estos pacientes a futuro.

Topiramato

Es un estimulante de los canales de cloro activados por GABA. Además, el Topiramato inhibe los neurotransmi-

sores excitadores, a través de acciones sobre el receptor de kainato y los receptores AMPA de Glutamato. En 2006 se publicaron tres artículos de reporte de caso donde se adicionó Topiramato al tratamiento de pacientes con TOC resistente al tratamiento. El primero es el caso de un paciente de 45 años con respuesta parcial a la terapia convencional, a quien se le adicionó Topiramato y mejoró significativamente su sintomatología. Luego se publicó otro caso de una mujer de 45 años resistente al tratamiento con Paroxetina, quien luego de 9 semanas de adición de Topiramato tuvo mejoría de sus síntomas. Por último se publicó un estudio retrospectivo de una serie de casos del uso del Topiramato como adición en el TOC resistente al tratamiento. 16 pacientes ambulatorios con TOC (edad media=41 años), sin respuesta o con respuesta parcial a los ISRS o a la combinación (antidepresivos, antipsicóticos o benzodiacepinas), se les añadió Topiramato durante un mínimo de 14 semanas. La línea de base y la puntuación final se evaluó con la Escala Clínica de Funcionamiento Global (CGI) de forma retrospectiva. El 68,8% de los pacientes tuvieron respuesta (n=11), mejorando la puntuación en la CGI-I respecto a la línea de base. Esta serie de casos sugiere alguna evidencia preliminar de que el Topiramato es eficaz en el tratamiento del TOC resistente.

En 2010 se realizó el único estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 36 pacientes adultos

con TOC que fueron asignados aleatoriamente a recibir Topiramato (n=18) y placebo (n=18) durante 12 semanas. La escala de medición fue la Y-BOCS. Los resultados mostraron que disminuyeron 5 puntos en la sub escala de compulsiones y solo 0.6 en las de obsesiones. Se concluyó que podría ser útil en mejorar las compulsiones y no las obsesiones, además de reportar pobre tolerancia con el Topiramato, por lo cual algunos pacientes suspendieron el tratamiento o bajaron la dosis (38).

Dos series de casos mostraban una leve mejoría de los síntomas de TOC en pacientes con respuesta parcial a los ISRS, pero el único ensayo clínico controlado aleatorizado mostró mejoría de las compulsiones solamente. Está claro que se deben realizar más estudios para sacar conclusiones sobre este fármaco en TOC con respuesta parcial.

OTROS MEDICAMENTOS (PINDOLOL, INOSITOL, ONDANSETRÓN)

Existen otros tipos de medicamentos que han mostrado cierta evidencia en TOC y que la APA los incluye en sus guías de manejo y algoritmos de tratamiento como alternativa en el TOC, por tal motivo se incluyeron en esta revisión.

Al final de la revisión el Pindolol y el Inositol no mostraron eficacia como medicamento adyuvante en el TOC, siendo resultados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, lo que fortalece la conclusión negativa (39) (40) (41).

El único que mostró cierta utilidad fue el Ondansetrón, pero el estudio que mostró la evidencia positiva a pesar ser un ensayo clínico, no fue controlado ni doblemente enmascarado, lo que le da poca fortaleza metodológica debiendo realizar estudios adicionales para corroborar estos resultados.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se diseñó un algoritmo sugerido para manejo del TOC, que sintetiza las recomendaciones de manejo de la revisión de la literatura incluyendo otros algoritmos ya existentes.

I. NO RESPONDEDORES

El algoritmo es una herramienta útil para guiarnos en el proceso de tratamiento. Lo primero que hay que identificar es si el TOC es leve, moderado o severo y si tiene características predominantes obsesivas o compulsivas con excepción del TOC grave, en el que no es importante establecer esta diferencia.

1. Primera línea

A. TOC leve y moderado de características compulsivas

El tratamiento de primera línea es la TEP, abarcando la prevención de respuesta y la exposición en conjunto y dirigido por un terapeuta experto.

Nota: en nuestro medio por circunstancias ya citadas con referencia a la

TEP en el TOC leve y de características compulsivas si se inicia con ISRS también es una estrategia recomendada y con buenos resultados, pero si es posible y existen los medios se debe comenzar con la TEP.

B. TOC moderado y leve de características obsesivas

Se recomienda iniciar con un ISRS. El ISRS a elegir es independiente de su eficacia, ya que es igual para todos como se mencionó anteriormente, la escogencia se basa en los eventos adversos de cada uno y los beneficios extras que pueden ofrecer, como es el caso de la Fluvoxamina y la Paroxetina que tienen actividad ansiolítica independiente de las antiobsesivas.

C. TOC severo

Como ya se mencionó no importa el predominio (obsesiones o compulsiones), en este caso se recomienda la combinación de ISRS y TEP por haber demostrado ser más eficaz que cualquiera de las monoterapias independientes.

Si el paciente no mejora más de 25% de la escala Y-BOCS se considerará no respondedor y se pasará a utilizar terapias alternativas de segunda línea.

2. Segunda línea

A. TOC leve

Esta segunda línea se divide en dos: La primera consiste en agregar un

ISRS a la TEP; la segunda utilizar un ISRS combinado con TCC.

B. TOC moderado

Esta segunda línea se divide en dos: La primera consiste en agregar TCC al ISRS. La segunda alternativa es cambiar el ISRS por otro, esto se puede hacer hasta tres veces a las dosis adecuadas y por lo menos 12 semanas (Ej: si el tratamiento se estaba haciendo con Paroxetina se podría cambiar por Fluoxetina).

C. TOC severo

Si el TOC es severo se buscará otra alternativa, pero siempre con la idea de combinar los fármacos con psicoterapia. Esta también se divide en dos partes: En la primera se recomienda cambiar el ISRS por otro (Ej: si el tratamiento se estaba haciendo con Paroxetina se podría cambiar por Fluoxetina, este cambio se puede hacer hasta tres veces y en combinación con terapia cognitivo conductual completa). Pero en la segunda línea también se puede utilizar otro medicamento si el clínico lo considera así antes de intentar el cambio las tres veces con ISRS diferentes. Las alternativas recomendadas en primera instancia por haber mostrado resultados son la Clomipramina y Venlafaxina indistintamente. La Mirtazapina se recomienda como última instancia y a juicio del clínico o cuando un beneficio extra lo amerite. Siempre estos medicamentos combinados con TCC.

Si el paciente no mejora el 25% se considerara que aún es no respondedor. Se pasará a la tercera línea.

3. Tercera línea

A. TOC leve

Cambiar el ISRS por otro se puede hacer hasta tres veces a las dosis adecuadas y por lo menos 12 semanas.

B. TOC moderado

En la tercera línea del TOC moderado se deben considerar los otros medicamentos alternativos que han sido útiles, Clomipramina, Venlafaxina y Mirtazapina (esta de última opción), siempre combinado con TCC completa.

C. TOC severo

En este contexto ya consideraríamos estos pacientes como resistentes al tratamiento, por lo que se recomienda usar técnicas más agresivas. En estos casos se utiliza la Terapia Electro Convulsiva (TEC) o Terapia de Estimulación Magnética Transcraneal (TEMTC), esta segunda sería de preferencia por tener mayor evidencia que respalda su eficacia y por ser más selectiva y por ende segura. Lamentablemente en nuestro medio aún no encontramos con facilidad personal y equipo experto en esta técnica, por lo que en algunos casos hay que recurrir a la TEC. Se debe aclarar que estas alternativas sólo se utilizan para el control agudo o rápido de los síntomas, posterior a

esto se debe continuar con las técnicas farmacológicas y psicoterapéuticas.

4. Cuarta línea

A. TOC leve

La cuarta línea para el TOC leve, son las terapias alternativas: Clomipramina, Venlafaxina y Mirtazapina siempre combinada con TCC.

B. TOC moderado

En este punto los pacientes son considerados resistentes al tratamiento, por lo que hay que emplear las técnicas no farmacológicas como la Terapia de Estimulación Magnética Transcraneal (TEMTC) y Terapia Electro Convulsiva (TEC), de la misma forma que fue citada anteriormente, debe ser usada sólo para el control agudo.

C. TOC severo

Si el paciente no responde a las opciones mencionadas anteriormente se consideraría la utilización de Psicocirugía, la cual ha mostrado excelentes resultados en pacientes resistentes a todo tipo de tratamiento. Se recomiendan las cirugías menos invasivas como Cingulotomía o Capsulotomía, considerando obviamente el riesgo beneficio y las comorbilidades médicas del paciente.

Nota: si el paciente con TOC leve no mejora con el tratamiento de cuarta línea se considerará resistente, por lo

que se recomiendan las alternativas como TEMTC y TEC y si no hay control de los síntomas se sugiere contemplar la psicocirugía. De la misma forma el paciente con TOC moderado que no responde a TEC y TEMTC se debe pensar en realizar psicocirugía.

Nota: la terapia Psicodinámica se debe emplear en los casos en que se sospecha una resistencia inconsciente a las técnicas de tratamiento para evitar la mejoría. En este caso se recomienda una terapia Psicodinámicamente orientada breve.

II. RESPONDEDORES PARCIALES

Igual que el anterior este algoritmo es una herramienta útil para guiarnos en el proceso de tratamiento. Lo primero que hay que identificar es si el TOC es leve, moderado o severo y si es de características predominantes obsesivas o compulsivas con excepción del TOC grave en el que no es importante establecer esta diferencia.

1. Primera línea

A. TOC leve y moderado pero de características compulsivas

El tratamiento de primera línea es la TEP, abarcando la prevención de respuesta y la exposición en conjunto y dirigido por un terapeuta experto.

Nota: En nuestro medio por circunstancias ya explicadas en el TOC leve y de característica compulsivas si se inicia con ISRS también es una estrategia recomendada, con buenos re-

sultados; pero, si es posible y existen los recursos, comenzar con la TEP.

B. TOC moderado o leve de características obsesivas

Se recomienda iniciar con un ISRS. El ISRS a elegir es independiente de su eficacia, ya que es igual para todos los fármacos del grupo como se mencionó anteriormente. La escogencia se basa en los eventos adversos de cada uno y los beneficios extras que pueden ofrecer como es el caso de la Fluvoxamina y la Paroxetina que tienen actividad más ansiolítica.

C. TOC severo

Como ya se mencionó, no importa el predominio (obsesivo o compulsivo), en este caso se recomienda la combinación de ISRS y TEP por haber demostrado ser más eficaz que cualquiera de las mono terapias independientes.

Si el paciente no mejora entre el 25-35% en la escala Y-BOCS se considerará un respondedor parcial y se pasa a segunda línea. En esta sólo se incluyen los pacientes con TOC leve y moderado, porque el severo pasa al siguiente paso que es las potenciación del efecto.

2. Segunda línea

TOC leve y moderado

En esta segunda línea se recomienda combinar la TEP con los ISRS, si el

paciente estaba recibiendo TEP, se agrega el ISRS y viceversa.

Si el paciente no mejora entre el 25-35% en la escala Y-BOCS se considerará que aún es un respondedor parcial y se pasa a las alternativas de potenciación igual que el TOC severo, que si no responde a la primera línea inmediatamente se pasa a esta potenciación.

Terapias alternativas de potenciación o aumento

Las Terapias alternativas de potenciación o aumento para efectos prácticos las hemos clasificado en varios grupos ubicados en este algoritmo con la denominación de A, B, C, D.

Grupo A: Incluye los Antipsicóticos Atípicos (Risperidona, Olanzapina y Quetiapina). Estos medicamentos deben siempre ser la primera línea a utilizar en los casos de potenciación por ser los que tienen más estudios que respaldan su utilidad. De estos, la Risperidona a bajas dosis y la Quetiapina son las más indicadas y Olanzapina como última opción. También están claramente recomendados en pacientes con presencia de síntomas psicóticos asociados a los obsesivo compulsivos.

Grupo B: Este grupo incluye los potenciadores serotoninérgicos (Buspirona, Trazodona Fenfluramina y Clonazepam), los cuales están indicados en los casos en que exista ansiedad enmascarada y se necesite controlar

este síntoma como prioridad en el tratamiento más que como potenciador anti obsesivo. La Trazodona también está indicada en casos de insomnio y en los que se necesite controlar este síntoma como prioridad. El Clonazepam además de estar indicado en el control de ansiedad se recomienda cuando se necesite el control sintomático rápido del paciente hasta que los anti obsesivos comiencen su efecto deseado.

Grupo C: En este grupo se encuentra el litio por sus características particulares y únicas dentro de los psicofármacos. El litio se recomienda cuando existe una clara comorbilidad con síntomas afectivos sean depresivos o maníacos y en pacientes con ideas suicidas francas por su efecto anti suicida demostrado.

Grupo D: En este grupo se incluyen otros fármacos como el Ondansetrón y los potenciadores Glutamatérgicos (Memantina y Topiramato). El Ondansetrón mostró clara eficacia, aunque en la actualidad no existen indicaciones precisas para recomendar su uso, se deja a juicio clínico del terapeuta. La Memantina demostró ser eficaz, por lo que se puede usar como alternativa de primera línea como adyuvante, pero se deja a juicio del clínico. Su indicación más importante es cuando a un ISRS se le adicionó otro potenciador y la respuesta continúa siendo baja; en estos casos se debe considerar agregar Memantina. El Topiramato sólo está indicado en el TOC de predominio de

compulsiones cuando otras alternativas han fallado, no tiene indicación de primera línea.

Si el paciente aún con esta potenciación no logra aumentar el 35% en la escala se debe pasar a la tercera línea del algoritmo de no respondedores.

3. Tercera línea

Se debe aplicar para los tres tipos de TOC (leve, moderado y severo) como primera medida el cambio del ISRS más la TCC, si aún así no responde se ensayarán alternativas de tratamiento como Clomipramina, Venlafaxina y Mirtazapina. Si aún así el paciente no responde aumentado más de 35% en la escala se debe plantear una evaluación que se

acompañe de la respuesta subjetiva del paciente y un análisis de riesgo beneficio de pasar a la cuarta línea de tratamiento que corresponde TEC, TMC o psicocirugía, ya que si bien el paciente no superó el 35% de mejoría en los puntos de la escala, si obtuvo una mejoría objetiva y subjetiva así fuera parcial y realizar estos procedimientos no estaría completamente justificado o el paciente podría considerarlos no necesarios o extremos, sintiendo una mejoría subjetiva considerable.

Nota: La psicoterapia Psicodinámica se debe emplear en los casos en que se sospecha una resistencia inconsciente a las técnicas de tratamiento para evitar la mejoría. En este caso se recomienda una terapia Psicodinámicamente orientada breve.

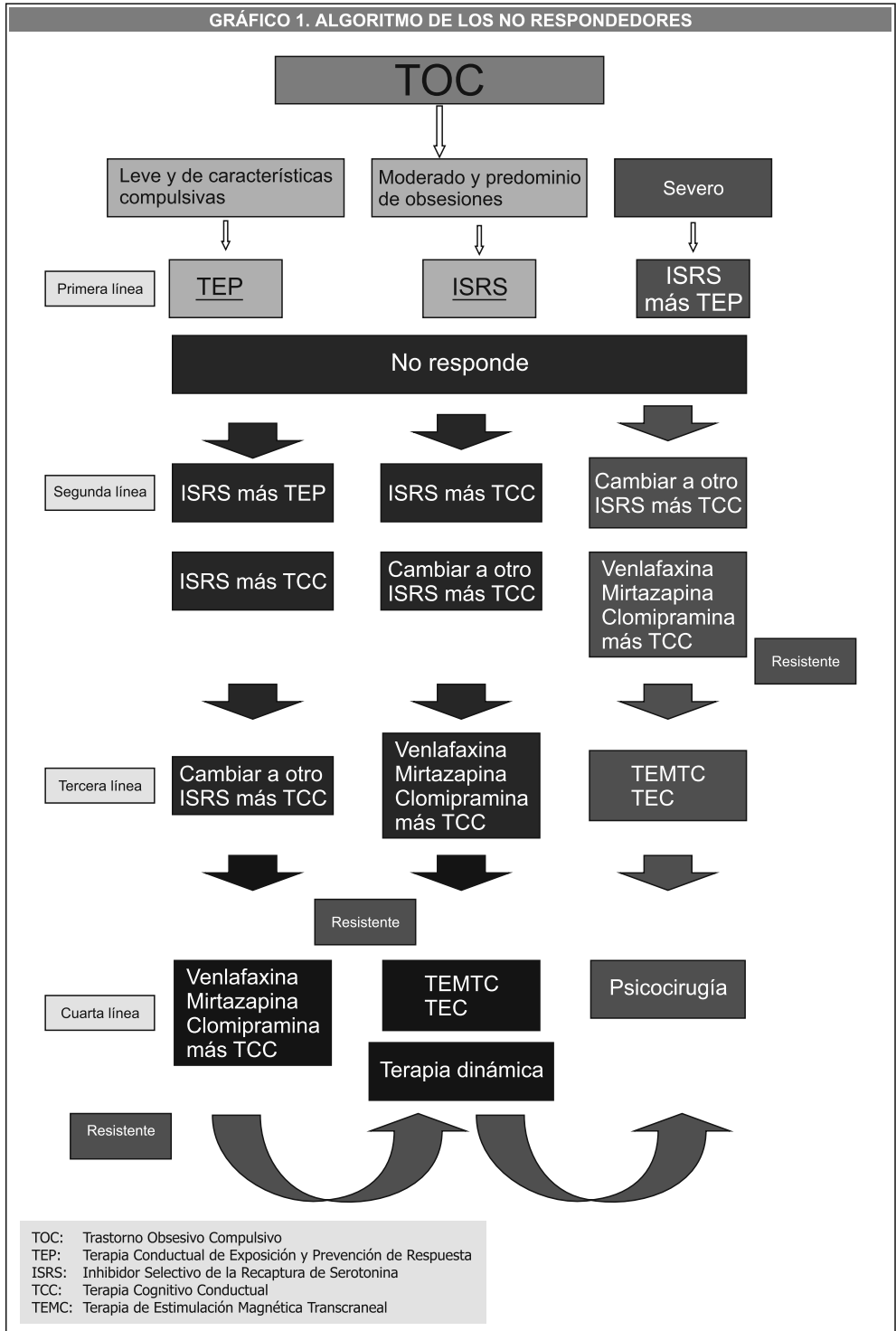
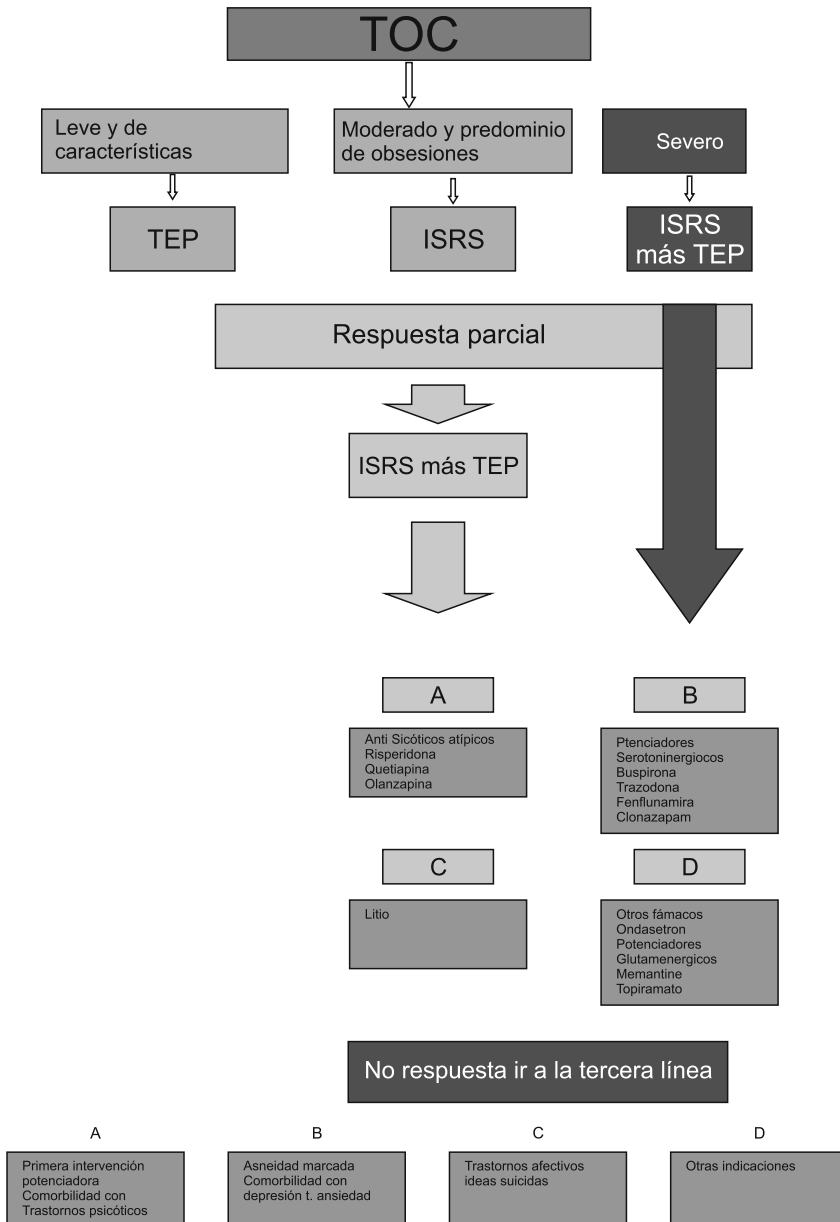


GRÁFICO 2. ALGORITMO DE LOS RESPONDEDORES PARCIALES



TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo
 TEP: Terapia Conductual de Exposición y Prevención de Respuesta
 ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina

Referencias

1. Tratado de Psiquiatría Kaplan y Sadok 10 edición
2. Guías APA (American Psychiatry Association)
3. Guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)
4. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Source servizio di psicologia medica, università di verona, Italy. Br J Psychiatry.* 1995 Apr;166(4):424-43. 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.
5. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. Istituto di Neuroscienze, and University of Florence, School of Medicine, Italy. *J Clin Psychiatry.* 2002 Sep;63(9):796-801.
6. 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.
7. 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.
8. Denys D, van der Wee N, van Meegen HJ, Westenberg HG. A double-blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, University Medical Center (B.01.206), PO Box 85500, 3508 GA Utrecht, The Netherlands. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Dec;23(6):568-75.
9. Denys D, van Meegen HJ, van der Wee N, Westenberg HG. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, Department of Psychiatry, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands. *J Clin Psychiatry.* 2004 Jan;65(1):37-43.
10. 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.
11. 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.
12. Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. Department of Clinical Neurosciences, Scientific Institute and University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(5):226-30.
13. 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.
14. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. School of Psychiatry, University of New South Wales, Australia. *Psychol Med.* 2007 Nov;37(11):1645-9. Epub 2007 Jul 26.
 15. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Division of Brain Stimulation and Therapeutic Modulation, Department of Psychiatry, Columbia University/New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032, USA. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 Mar;13(2):217-27. Epub 2009 Aug 20.
 16. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, Jenike MA, Rauch SL. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Neurosurgery. 2004 Mar;54(3):622-28; discussion 628-30.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, Bihari K, Bernstein SE, Murphy DL. A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. Laboratory of Clinical Science, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland. *J Clin Psychopharmacol.* 1992 Feb;12(1):11-8.
 20. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Holzer JC, Barr LC, McCance-Katz E, Heninger GR, Price LH. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. Clinical Neuroscience Research Unit, Yale University School of Medicine, Connecticut Mental Health Center, New Haven 06519. *Am J Psychiatry.* 1993 Apr;150(4):647-9.
 21. Marazziti D, Gemignani A, Dell'osso L. Trazodone Augmentation in OCD: A Case Series Report. Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Section of Psychiatry, University of Pisa, Pisa, Italy. *CNS Spectr.* 1999 Dec;4(12):48-9.
 22. Judd FK, Chua P, Lynch C, Norman T. Fenfluramine augmentation of clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder. University of Melbourne, Department of Psychiatry, Austin Hospital, Heidelberg, Vic. *Aust N Z J Psychiatry.* 1991 Sep;25(3):412-4.
 23. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University Medical Center, California. *J Clin Psychopharmacol.* 1992 Dec;12(6):420-30.
 24. 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.

25. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University Medical Center, California. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Dec;12(6):420-30.
26. 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.
27. Ipser JC, Carey P, Dhansay Y, Fakier N, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. University of Stellenbosch, MRC Research Unit for Anxiety and Stress Disorders, PO Box 19063, Tygerberg, Western Cape, South Africa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005473.
28. Komossa K, Depping AM, Meyer M, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München Klinikum rechts der Isar, Moehlstrasse 26, München, Germany, 81675*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD008141.
29. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, Section of Child and Adolescent Psychiatry, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202-5200, USA. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Aug;57(8):794-801.
30. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, Section of Child and Adolescent Psychiatry, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202-5200, USA. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Aug;57(8):794-801.
31. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, Carpenter LL, Rezai AR, Rasmussen SA. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown Medical School, Butler Hospital, 345 Blackstone Boulevard, Providence, RI 02906 *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Apr;14(2):199-212.
32. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 May;17(3):115-9. Firat University, Medical Faculty Hospital, Department of Psychiatry, Elazig, Turkey.
33. 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.
34. 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.
35. Feusner JD, Kerwin L, Saxena S, Bys-tritsky A. Differential efficacy of Memantine for obsessive-compulsive disorder vs. generalized anxiety disorder.

- der: an open-label trial. Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, Los Angeles, CA, USA. *Psychopharmacol Bull.* 2009;42(1):81-93.
36. Aboujaoude E, Barry JJ, Gamel N. Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-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.
37. Stewart SE, Jenike EA, Hezel DM, Stack DE, Dodman NH, Shuster L, Jenike MA. A single-blinded case-control study of Memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *Obsessive-Compulsive Disorder Institute, McLean Hospital, Belmont, MA 02114, USA.* *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Feb;30(1):34-9.
38. Hollander E, Dell'Osso B. Topiramate plus paroxetine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, Compulsive, Impulsive and Anxiety Disorders Program, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029, USA. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 May;21(3):189-91.
39. Seedat S, Stein DJ. Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. Department of Psychiatry, University of Stellenbosch, Tygerberg, South Africa. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999 Nov;14(6):353-6.
40. Hewlett WA, Schmid SP, Salomon RM. Pilot trial of ondansetron in the treatment of 8 patients with obsessive-compulsive disorder. Department of Psychiatry, Vanderbilt University School of Medicine, A-2209 MCN, Nashville, TN 37232, USA. *J Clin Psychiatry.* 2003 Sep;64(9):1025-30.
41. Soltani F, Sayyah M, Feizy F, Malayeri A, Siahpoosh A, Motlagh I. A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. Department of Anesthesiology, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran. *Hum Psychopharmacol.* 2010 Aug;25(6):509-13.