

Estrategias terapéuticas para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo refractario al tratamiento

Alexis Mussa

*Médico Especialista en Psiquiatría
JTP de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA
E-mail: amussa@intramed.net*

Introducción

El Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) es un cuadro crónico, de curso fluctuante y a menudo incapacitante, con una prevalencia a lo largo de la vida del 1% al 3% (12, 27, 107, 127). Las características esenciales del TOC identificadas en el DSM-IV-TR (5) son obsesiones y compulsiones recurrentes suficientemente severas como para interferir en la vida psicológica y cotidiana de la persona o causar malestar marcado o compromiso significativo. Las obsesiones son pensamientos, imágenes, ideas o impulsos de carácter persistente y perturbador, que el individuo considera intrusivos. Las compulsiones son actos mentales o comportamientos recurrentes que aparecen habitualmente en respuesta a las obsesiones, con el propósito de neutralizar la ansiedad. La mayoría de los pacientes experimentan múltiples obsesiones y compulsiones a lo largo del tiempo, aunque en muy raras ocasiones presentan únicas obsesiones y/o compulsiones. Las agrupaciones sintomáticas son relativamente estables en el tiempo, aunque el contenido de las obsesiones puede variar (94).

De acuerdo a la guía de consenso de expertos para el tratamiento de TOC y las guías más recientes, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la terapia cognitivo-conductual (TCC), en las formas de exposición y prevención de respuesta y/o reestructuración cognitiva, constituyen los tratamientos de primera línea en el TOC (9, 11, 19, 77, 93). Aunque todos los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) -ISRS y clomipramina- parecen ser igualmente efectivos, cada paciente puede responder de manera diferente a cada agente. Las razones de esta respuesta específica a cada paciente no se conocen,

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) constituye una enfermedad crónica incapacitante con profundas implicancias para el funcionamiento social. Todas las esferas vitales de los pacientes que padecen este trastorno se ven afectadas. El tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina es efectivo en el 40% a 60% de los pacientes con TOC, transformando a un importante porcentaje de pacientes en no respondedores al tratamiento. Además, entre aquellos pacientes que responden, a menudo no se observa una remisión completa, la cual debería constituir el objetivo de todo tratamiento del TOC. Se describe como pacientes con TOC refractarios al tratamiento a aquellos que han recibido tratamientos adecuados de primera línea sin lograrse una respuesta satisfactoria. Se revisan en este artículo diferentes estrategias terapéuticas, convencionales y alternativas, para el abordaje de este grupo de pacientes.cie.

Resumen

Palabras clave: Trastorno obsesivo-compulsivo - Respuesta - Remisión - Resistencia al tratamiento - Tratamiento refractario - Farmacoterapia - Terapias alternativas.

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER REFRACTORY TO TREATMENT

Summary

Key words: Obsessive-compulsive disorder - Response - Remission - Treatment resistance - Treatment refractory - Drug therapy - Alternative therapies

no existiendo predictores clínicos o demográficos suficientemente precisos que puedan emplearse a la hora de seleccionar un fármaco (35, 71).

Más allá de los importantes avances conseguidos luego de la introducción de los ISRS en la práctica clínica, entre el 40% y el 60% de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento inicial (40, 55, 117). Más aun, el 30% de los pacientes con TOC no responden a más de un tratamiento (93) y muchos de las personas con tratamientos exitosos continúan experimentando síntomas significativos del trastorno que afectan su funcionamiento general y su calidad de vida (18, 72, 82). A partir de ello, es evidente que existe la necesidad de hallar tratamientos más efectivos para aquellas personas con TOC que no responden a los ISRS o lo hacen solamente de manera parcial.

Criterios de Respuesta y de Remisión

Pocos pacientes con TOC experimentan alguna vez la resolución completa de sus síntomas. En nuestra práctica clínica, la efectividad del tratamiento a menudo es considerada cuando se observa una disminución sintomática tolerable para el paciente y en la cual pueda funcionar adecuadamente.

Considerando la mayoría de los estudios en TOC, el instrumento de evaluación más ampliamente aceptado es la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (49, 50). En los ensayos clínicos, una reducción del 25% al 35% en la Y-BOCS sumada a una puntuación de "mejorado" o "muy mejorado" en la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) se considera una *respuesta* adecuada a un tratamiento dado (110, 138). Esta modesta reducción en la Y-BOCS no se logra en aproximadamente la mitad de los pacientes. Más aun, algunos de los pacientes que responden no experimentan una remisión completa de sus síntomas (51).

Existe controversia al intentar establecer el concepto de *remisión*, ya que no existen criterios estandarizados en el TOC (134). Frank (45) conceptualiza a la remisión en psiquiatría como un breve período de tiempo en el cual un paciente no cumple con los criterios sindrómicos para el trastorno y no tiene más que síntomas mínimos. En la sexta Conferencia Internacional de Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Eric Hollander propuso que la remisión en el tratamiento del TOC debiera ser considerada con una puntuación en la Y-BOCS ≤ 16 , ya que un paciente con este grado de severidad no ingresaría a un ensayo clínico, o con una puntuación en la Y-BOCS ≤ 8 , ya que en este caso la sintomatología del paciente no sería lo suficientemente severa como para cumplir con los criterios de TOC. Pallanti (110) propuso que la remisión sea definida por una puntuación menor a 16

en la Y-BOCS luego del tratamiento, reservando el término *recuperación* para aquellas personas con un TOC episódico (Y-BOCS ≤ 7), mientras que Ballenger (10) agregó un requisito temporal, al proponer que la remisión sea considerada tal si existe un período no menor a 3 meses con mínimos síntomas de TOC (Y-BOCS ≤ 8).

Como regla general, la *respuesta* podría ser considerada con una clasificación de "mejorado" o "muy mejorado" en la CGI y una reducción mayor al 35% en la Y-BOCS (111). La disminución del 20% al 25% en la Y-BOCS, utilizada en muchos ensayos farmacológicos, probablemente no permita una evaluación adecuada de los efectos de la medicación estudiada. Aunque este punto de corte eliminaría los falsos negativos (no se perderían verdaderos respondedores), la tasa de falsos positivos sería alta (muchos pacientes serían considerados respondedores, cuando en realidad no mejorarían significativamente). Por otra parte, teniendo en cuenta el efecto placebo, este punto de corte tampoco podría discriminar los efectos inespecíficos del tratamiento (138). Por el contrario, una reducción del 50% o más en la Y-BOCS, como se requiere en algunos ensayos de TCC (26, 133), presentaría el problema opuesto: un alto porcentaje de los actualmente considerados respondedores serían desestimados en la evaluación de la eficacia de una determinada intervención.

El objetivo terapéutico para la mayoría de los trastornos de ansiedad, dentro de los cuales se encuentra actualmente clasificado el TOC, se ha ido trasladando desde una simple remisión sintomática a la remisión completa. El objetivo en el tratamiento de aquellos pacientes con TOC debería ir en esa dirección (66). Una reducción del 40% al 50% en la Y-BOCS resultaría apropiada a los efectos de predecir un compromiso sintomático leve luego del tratamiento (138).

TOC resistente y TOC refractario

Los términos "*resistente* al tratamiento" y "*refractario* al tratamiento" son utilizados habitualmente en forma indistinta. Con las actuales opciones de tratamiento, se considera que el fracaso de dos ensayos terapéuticos con ISRS convierte a un TOC en resistente. El término "*refractario*" denota un mayor grado de resistencia, incluyendo otro ensayo con ISRS o clomipramina, estrategias de potenciación y terapia conductual y/o cognitiva. Se debate el punto de corte, no existiendo consenso absoluto acerca del alcance de dicho término (67, 90, 111).

Antes de diagnosticar TOC resistente o refractario al tratamiento, deben confirmarse la veracidad del diagnóstico, la presencia de condiciones comórbidas y la realización de un tratamiento de manera completa y adecuada (Tabla 1) (139).

Tabla 1. Factores a considerar antes de considerar a un TOC refractario al tratamiento.

- ¿Tiene el paciente realmente TOC?
- ¿Existen diagnosticos comórbidos presentes?
- ¿Se han ensayado tratamientos antiobsesivos en forma adecuada?

Mientras que existe evidencia de eficacia para varios modos diferentes de tratamiento para las personas con TOC resistente o refractario al tratamiento, no existe actualmente un claro consenso acerca de cuál es la mejor forma de tratar a los pacientes una vez que los ISRS y la terapia cognitivo-conductual han sido ineficaces.

Tres estrategias somáticas o biológicas han sido ensayadas a los efectos de aumentar la eficacia de los tratamientos:

1. Monoterapia con agentes farmacológicamente distintos o con diferentes esquemas terapéuticos, incluyendo tratamientos novedosos o en investigación.
2. Potenciación con un fármaco de diferente clase.
3. Terapias más invasivas, que incluyen psicocirugía ablativa, estimulación cerebral profunda, terapia electroconvulsiva y estimulación magnética transcraneana repetitiva.

Existe una proporción considerable de sujetos que no experimentan mejoría luego de 3 a 4 meses de tratamiento con las dosis adecuadas, pero que pueden transformarse en respondedores luego de meses adicionales de tratamiento continuo (31); esto sugiere que la primera estrategia disponible en caso de respuesta inadecuada podría ser sólo esperar a que el tratamiento genere una respuesta. Esta estrategia, por supuesto, deberá estar reservada para los pacientes que han mostrado al menos una respuesta parcial durante las primeras 12 semanas de tratamiento; en estos pacientes puede tomar varios meses alcanzar una respuesta total.

Las estrategias de potenciación deben ser especialmente consideradas en caso de respuesta parcial, mientras que la estrategia de cambio a otro compuesto en caso de ausencia o mínima respuesta. En la tabla 2 se describen las estrategias generales para el TOC refractario (51).

Tabla 2. Estrategias para TOC refractario

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cambiar a otro ISRS o clomipramina • Combinar ISRS con otro fármaco (Potenciación) • Combinar ISRS con terapia conductual o cognitiva • Tratamientos farmacológicos nuevos o experimentales • Abordajes no farmacológicos |
|---|

La *Terapia Cognitivo-Conductual (TCC)* ha probado ser muy efectiva en el tratamiento de diferentes trastornos de ansiedad, entre ellos el TOC, al punto que la Guía más reciente de tratamiento de este trastorno la coloca como una de las estrategias de primera elección (77). La revisión y discusión de su eficacia e indicaciones exceden los alcances de este artículo.

Predictores de mala respuesta al tratamiento

Se han identificado varios predictores clínicos relacionados con una respuesta pobre o nula:

1. Comienzo temprano (1, 42).
2. Curso continuo y duración prolongada de la enfermedad (2, 123).
3. Pobre insight (122).
4. Obsesiones sexuales y compulsiones de lavado (132).
5. Signos neurológicos leves (65).
6. Comorbilidad con tics crónicos (100).
7. Depresión (132).
8. Trastornos de personalidad esquizotípico, borderline, evitativo y obsesivo-compulsivo (22, 95).

Sin embargo, estas variables no predicen consistentemente ausencia de respuesta en todos los estudios. Por ejemplo, en un estudio la presencia de depresión se asoció a falta de respuesta (132), mientras que no en otro (141).

Asimismo, cuando el tratamiento resulta insatisfactorio, el psiquiatra debe considerar la posible contribución de varios factores: problemas en la alianza terapéutica; interferencia de condiciones comórbidas como el trastorno de pánico, depresión mayor, abuso de sustancias o alcohol, o trastorno de la personalidad severo;

inadecuada adherencia al tratamiento, el nivel de acostumbramiento de los familiares a los síntomas obsesivo-compulsivos; y la incapacidad de tolerar una psicoterapia adecuada o un esquema terapéutico con las dosis máximas recomendadas (77, 143).

Monoterapia con diferentes esquemas terapéuticos

- **Dosis más altas de las recomendadas:** antes de considerar a un paciente con TOC como resistente o refractario al tratamiento, es de utilidad precisar si se han utilizado las estrategias terapéuticas en dosis adecuadas (mayores a las empleadas en depresión y/o ansiedad) y por el tiempo necesario (12 semanas como mínimo). Ensayos clínicos muestran que algunos pacientes, por ejemplo aquellos que han tenido escasa respuesta a tratamientos previos y que toleran bien la medicación, pueden beneficiarse con el empleo de dosis mayores a las habitualmente aceptadas como máximas (54, 60, 136). Más aun, pacientes que no han respondido a dosis efectivas luego de 10-12 semanas pueden responder a dosis más altas. En un ensayo doble ciego (105) se observaron mayores mejorías sintomáticas en las escalas Y-BOCS y CGI-I en un grupo de pacientes no respondedores a sertralina luego de 16 semanas, a los que se les aumentó la dosis de sertralina a 250-400 mg/día durante otras 12 semanas, en comparación con aquellos que continuaron con la misma dosis del fármaco.

- **Clomipramina intravenosa:** algunos estudios han demostrado la eficacia de la clomipramina intravenosa en el TOC refractario. Con esta forma de

administración se logran inmediatos niveles plasmáticos mayores al evitar el metabolismo producto del primer paso hepático. En un ensayo controlado en 54 pacientes no respondedores a clomipramina oral (44), la administración intravenosa demostró superioridad con respecto al placebo. En otro ensayo doble ciego (81), la administración de pulsos de clomipramina fue más rápidamente efectiva que idénticas dosis en forma oral. Sin embargo, en un estudio más reciente, que incluyó un número mayor de pacientes, no se observaron los mismos resultados (75).

Existe un estudio abierto en pacientes refractarios a ISRS, relativamente reciente, a los que se les administró citalopram en forma intravenosa (113). Los resultados fueron alentadores, debiendo ser replicados en estudios controlados. De todos modos, no disponemos en nuestro país de esta presentación farmacéutica.

- **Venlafaxina:** una estrategia posible en caso de ausencia de respuesta a inhibidores de la recaptación de serotonina es el cambio a esta droga, inhibidora de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Existen varios reportes favorables en estudios abiertos evaluando su efecto antiobsesivo (6, 56, 121). Sin embargo, los resultados en estudios controlados han sido dispares: no encontrándose diferencia con placebo (145), aunque con bajas dosis y corta duración de tratamiento; en dosis de 300 mg/día resultando igualmente eficaz que 60 mg/día de paroxetina (37); resultando menos eficaz que paroxetina, cruzando los pacientes no respondedores a la otra droga (38); y, en el único estudio que la compara directamente con clomipramina, encontrándola en dosis de 225-350 mg/día tan eficaz como la clomipramina en el tratamiento agudo del TOC, pero con menos efectos adversos (34). Finalmente, en un ensayo de diseño abierto, utilizándose dosis altas (hasta 450 mg/día), mostró beneficio en individuos con TOC, incluyendo pacientes que no habían respondido previamente a ensayos con ISRS (62). Si bien, la venlafaxina ha resultado eficaz en el tratamiento del TOC, son necesarios más estudios en pacientes resistentes al tratamiento y en pacientes con ansiedad o depresión comórbida.
- **Mirtazapina:** el cambio a esta droga, un antagonista del receptor alfa2 noradrenérgico presináptico que aumenta la actividad noradrenérgica y serotoninérgica, ha resultado efectivo en un estudio abierto con 10 pacientes TOC (79). En un estudio posterior (76), el mismo grupo de trabajo encontró a la mirtazapina eficaz (53% de respuesta) para pacientes con TOC que no habían recibido tratamiento con IRS o que no habían respondido a sólo un ensayo con IRS adecuado. No obstante, el bajo tamaño de la muestra (30 pacientes, de los cuales 15 no habían respondido a un ensayo con IRS) no permite extraer conclusiones más importantes en términos de eficacia. Más de un tercio de los pacientes experimentó un significativo

aumento de peso. Existe también un ensayo que encontró una respuesta más rápida a citalopram al agregar mirtazapina (112). El número de respondedores fue mayor en el grupo de citalopram más mirtazapina (versus citalopram más placebo) en la cuarta semana de tratamiento, mientras que no existieron diferencias en ambos grupos en la tasa de respuesta en las semanas 8 y 12 de tratamiento.

- **Clonazepam:** este fármaco, a diferencia de otras benzodiazepinas, regula en forma ascendente los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂, ejerciendo un efecto serotoninérgico (104). Por ello, se ha investigado su eficacia como monoterapia y como potenciador en el tratamiento del TOC, observándose resultados positivos en algunos reportes de casos (59, 61). Sin embargo, resultados no del todo favorables fueron observados en un estudio controlado contra clomipramina, clonidina y difenhidramina (58), donde los pacientes tratados con clonazepam mejoraron sólo durante las primeras 3 semanas mientras que los tratados con clomipramina continuaron mejorando a lo largo de las 6 semanas del estudio; la clonidina no mostró eficacia. Tampoco demostró eficacia alguna al agregarse a sertralina en pacientes con TOC resistente (28).
- **Inositol:** con la administración de este precursor de segundos mensajeros (18 g/día durante 6 semanas) en pacientes con TOC, se observó disminución en la escala Y-BOCS en un estudio doble ciego (46). Sin embargo, un segundo estudio (129) no mostró los mismos resultados al agregarse en este caso a ISRS en pacientes refractarios al tratamiento.
- **Antiandrógenos:** varias líneas de investigación han sugerido que las hormonas esteroideas gonadales pueden desempeñar un rol en la aparición y exacerbación del TOC (63). Mientras que un grupo de trabajo reportó que el acetato de ciproterona mejoró los síntomas TOC (21), otro grupo utilizando flutamida (4), un antagonista del receptor androgénico, no pudo replicar estos hallazgos en un ensayo abierto.
- **Trazodona:** algunos reportes de casos (87, 120) describieron la eficacia de este fármaco antidepressivo para el TOC, pero un estudio controlado fue terminado prematuramente debido a que los investigadores no alcanzaron a registrar ninguna clase de respuesta positiva (115).
- **Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):** la evidencia para el uso de estos agentes en TOC no es muy sólida. En un ensayo controlado con placebo de 10 semanas de duración (70), comparando fenelzina (60 mg/día) versus fluoxetina, los pacientes que recibieron fenelzina no evolucionaron mejor que aquellos con placebo. Como excepción,

se observó una respuesta favorable en aquellos individuos con obsesiones de simetría. Un estudio controlado previo (68), que comparó clomipramina y clorgilina, un inhibidor reversible MAO-A, tampoco encontró beneficio con la administración del IMAO. Sólo en un pequeño estudio controlado, que comparó fenelzina (75 mg/día) con clomipramina (140) se sugiere que la fenelzina puede ser efectiva.

- **Ondansetrón:** los antagonistas del receptor 5-HT₃ han mostrado acción como ansiolíticos en algunos modelos animales de ansiedad; en particular, aquellos que involucran algún elemento de valoración de riesgo. Dado que las compulsiones en el TOC son frecuentemente gatilladas por una anormal percepción del riesgo, un estudio piloto fue realizado a los efectos de determinar si este antagonista del receptor 5-HT₃ podía tener eficacia en el tratamiento del TOC (57). Los resultados sugirieron que bajas dosis de ondansetrón (3 mg/día) podrían constituir una alternativa como monoterapia en algunos pacientes con TOC.
- **Antipsicóticos:** pocos estudios han examinado la eficacia de los antipsicóticos como monoterapia para el TOC, no avalando este uso la evidencia disponible. Entre ella, se destaca un ensayo abierto, de 10 semanas de duración, examinando la eficacia de *clozapina* (300-600 mg/día) en pacientes que no habían respondido a ISRS (96). De los 10 pacientes tratados de esta forma, ninguno mostró beneficio con el tratamiento. Más recientemente, se examinó la eficacia del *aripiprazol* en 8 pacientes con TOC, durante 8 semanas (23). De los 5 pacientes que completaron el estudio, 3 experimentaron mejoría. El diseño abierto y la pequeña muestra impiden extraer conclusiones acerca de los beneficios de este fármaco. Se han descrito en la literatura numerosos casos de exacerbación de sintomatología obsesivo-compulsiva o de presentación *de novo* de síntomas de TOC en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, clozapina y quetiapina). La gran mayoría de los reportes corresponden a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar, no presentando ninguno de los pacientes un diagnóstico primario de TOC (88, 89). En muchos de los casos se obtuvo mejoría con el agregado de ISRS o con la disminución o retiro del antipsicótico, pareciendo tener influencia la duración del tratamiento en la severidad de los síntomas (32).

Considerando las estrategias que involucran el cambio a otro agente, además del cambio a otro IRS o a la preparación intravenosa, quizás la más recomendable sea el cambio a venlafaxina o a mirtazapina (con menos evidencia).

Estrategias de potenciación

Existen numerosas estrategias de potenciación descriptas en los últimos 15-20 años. Algunas de ellas poseen mayor importancia clínica dada la metodología empleada en la investigación. Por ello en primer lugar serán descriptas las sustancias que han arrojado resultados positivos en ensayos doble ciego controlados. La utilización de placebo en los estudios sobre el tratamiento del TOC fue cobrando mayor relevancia en los últimos años, debido a que se ha ido observando una mayor respuesta a placebo en TOC (8%-25%) (41, 134).

Antipsicóticos

Una revisión sistemática demostró que la potenciación con antipsicóticos es una intervención terapéutica efectiva para aquellos pacientes que no respondieron luego de 12 semanas de tratamiento a dosis máximas con al menos un agente ISRS. El NNT para la potenciación con antipsicóticos es 4,5 (IC 95%: 3.2-7.7) cuando la respuesta al tratamiento se definió como la disminución del 35% en la Y-BOCS. En aproximadamente la tercera parte de los pacientes con TOC refractarios a tratamiento se observó respuesta al potenciar con antipsicóticos (15).

1. **Haloperidol:** agregado a fluvoxamina, en pacientes con TOC refractario, resultó mejor que el agregado de placebo (98). Este efecto se observó especialmente en pacientes con tic comórbido.
2. **Risperidona:** agregada a distintos ISRS disminuye la severidad del TOC y los síntomas de depresión y ansiedad. A diferencia del haloperidol, demostró efectividad con y sin tic comórbido (43, 64, 85, 97).
3. **Olanzapina:** luego de varios ensayos abiertos (16, 29, 80, 92, 142) con resultados alentadores, en un estudio controlado con placebo (17) se halló una significativa reducción en la Y-BOCS, en comparación con placebo, en pacientes refractarios a ISRS. Al igual que la risperidona, la olanzapina aumenta la concentración de serotonina en la corteza prefrontal. No obstante, en otro trabajo el agregado de olanzapina luego de 8 semanas de fluoxetina no mostró diferencias con el placebo (131).
4. **Quetiapina:** si bien existen reportes de ineffectividad en el TOC como potenciadora (20), en dos ensayos controlados en pacientes con TOC refractario resultó mejor que placebo, al agregarse a un ISRS (8, 36).
5. **Otros antipsicóticos atípicos:** se ha informado eficacia de la amisulpirida como potenciador de los ISRS, en dosis de 325 mg/día (102). Sin embargo, no existen disponibles estudios controlados dobleciego. También, la eficacia del *aripiprazol* fue evaluada en un estudio abierto de 8 semanas de duración, con resultados positivos (23).

Ya fue mencionado que los antipsicóticos no demostraron ser efectivos utilizados en monoterapia en TOC, pudiendo inclusive aumentar los síntomas obsesivos en algunos pacientes psicóticos. Por el contrario, al emplearse como estrategia de potenciación, sumados a anti-depresivos serotoninérgicos, ayudan a disminuir los síntomas obsesivos. El antagonismo de los receptores D_2 sería el responsable del efecto antiobsesivo (64, 97).

En los diferentes trabajos al respecto, las dosis necesarias para lograr este efecto son menores a aquellas antipsicóticas y, en general, el tiempo necesario para conseguir disminuir la obsesividad es menor que para lograr el efecto antipsicótico. La risperidona puede ser empleada en dosis de 0,5-2 mg/día, considerando que aun dosis bajas (0,5 mg/día) han demostrado eficacia en un estudio (43); la olanzapina debe ser administrada en dosis de aproximadamente 10 mg/día; y la quetiapina en dosis de 200-300 mg/día. Sin embargo, en un metaanálisis reciente (135) se clasificaron los estudios en dos categorías: dosis bajas o dosis usuales/altas de antipsicóticos, considerando como punto de corte si alcanzaban adecuada ocupación D_2 . Los autores hallaron que los estudios que emplearon dosis de antipsicóticos usuales/altas, considerados en un pool en forma conjunta, mostraron una significativa ventaja del antipsicótico sobre el placebo, mientras que los estudios que utilizaron dosis bajas no la hallaron. En la opinión de los autores, estos datos empíricos apoyan la hipótesis de una actividad dopaminérgica aumentada en los pacientes TOC resistentes al tratamiento.

La potenciación con antipsicóticos debe ser mantenida para aquellos pacientes que han respondido a ella, debido a que gran parte de las personas que los discontinúan (83%), sufren una recaída dentro de los 2 meses (91).

- **Pindolol:** este fármaco beta-bloqueante, en una dosis de 7,5 mg día dividida en 3 tomas, demostró eficacia al agregarse a los ISRS (30). Su capacidad de antagonizar los receptores $5HT_{1A}$ presinápticos aumenta la liberación de serotonina. Analizando los resultados, se concluye que daría un "empujón" extra, en lugar de transformar a los pacientes no respondedores en respondedores.
- **Triptofano:** se ha descrito eficacia con el agregado de L-triptofano, el aminoácido precursor de la serotonina, a un régimen de ISRS y pindolol en pacientes con TOC (14). La dosis recomendada es de 2 a 10 g/día. No obstante, deben tomarse precauciones al potenciar con triptofano debido a la asociación de este compuesto con el síndrome de mialgia-eosinofilia.
- **Gabapentín:** la potenciación de la fluoxetina en el tratamiento del TOC con la administración de gabapentín, un modulador del GABA, ha mostrado beneficios en un ensayo abierto (24). Esta droga tiene un perfil de efectos adversos favorable, pudiendo resul-

tar potencialmente efectiva como resultado de la normalización inducida de una excesiva excitabilidad cortical en el TOC. Al igual que con todo fármaco con resultados positivos en ensayos abiertos, deben realizarse estudios controlados para poder concluir más certeramente acerca de la eficacia del gabapentín en el tratamiento del TOC. Recientemente se comparó la eficacia de fluoxetina sola y coadministrada con gabapentín en pacientes con TOC. No hubo diferencias en la mejoría de CGI-I y Y-BOCS entre los dos grupos, pero el grupo con el agregado de gabapentín mejoró más rápidamente que con fluoxetina sola, sin un aumento significativo en los eventos adversos (109).

- **Sumatriptán:** se ha hipotetizado que el receptor $5-HT_{1D}$ se encuentra implicado en la patofisiología del TOC (146). Por ello, se realizó un ensayo con 100 mg/día de sumatriptán, un agonista $5-HT_{1D}$ en un estudio doble ciego, controlado con placebo (78). La hipótesis estudiada fue que con el sumatriptán, administrado con anterioridad al tratamiento -a los efectos de desensibilizar los receptores $5-HT_{1D}$ -, se lograría una respuesta más rápida o una mayor probabilidad de respuesta a un ISRS administrado subsecuentemente. El grupo con sumatriptán no exhibió una respuesta más rápida ni mayor a un ensayo posterior con paroxetina.
- **Litio y Bupirona:** a los efectos de potenciar la neurotransmisión serotoninérgica, varios ensayos controlados han estudiado el agregado de litio o bupirona a ISRS y clomipramina. Todos los ensayos doble ciego, controlados con placebo han descartado la eficacia de ambas estrategias (52, 99, 101, 114, 116). En uno de estos ensayos también se descartó la eficacia de la *hormona tiroidea* como potenciadora de ISRS en el TOC (116). Se concluye que tanto el litio como la bupirona no deben ser considerados como estrategias útiles de potenciación en los pacientes con TOC resistente al tratamiento.

Drogas moduladoras del glutamato

Existen varias investigaciones que sugieren que anomalías en la neurotransmisión glutamatérgica en el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical pueden contribuir en la patofisiología del TOC (118). Las investigaciones incluyen estudios con modelos animales, genéticos, técnicas de neuroimágenes, análisis del líquido cefalorraquídeo y ensayos farmacológicos (13). Esta perspectiva es independiente de la hipótesis monoaminérgica que subyace a los tratamientos establecidos. Por ello, se ha intentado la utilización de fármacos moduladores del glutamato en síntomas TOC resistentes al tratamiento.

Se ha estudiado la *memantina*, un antagonista del receptor glutamatérgico *N*-metil-D-aspartato (NMDA), en el tratamiento de un caso de TOC resistente al trata-

miento, demostrando su efecto terapéutico (119). También existe un reporte de potenciación de fluvoxamina con *N-acetilcisteína*, un derivado aminoacídico que atenúa la neurotransmisión glutamatérgica (84), con resultados positivos en una mujer resistente a dos ensayos previos con fluoxetina y clomipramina.

Un número pequeño de estudios han examinado la utilización a los agentes opioides como estrategias de potenciación. La *morfina* administrada una vez por semana ha mostrado eficacia en el TOC resistente en un estudio simple doble ciego (74); previamente, la administración de *tramadol*, agonista opioide, había demostrado la disminución de síntomas TOC en ensayos abiertos (48, 130). El mecanismo subyacente a este efecto es desconocido, aunque se postula que los opioides pueden inhibir la liberación de glutamato en la corteza al desinhibir las neuronas serotoninérgicas.

Quizás el agente modulador del glutamato más prometedor para el tratamiento del TOC sea el *riluzol*, fármaco utilizado para disminuir la progresión de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. El riluzol es un potente agente antiglutamatérgico que reduce este sistema de neurotransmisión de varias formas, incluyendo la inhibición de la liberación de glutamato, la inactivación de los canales de sodio voltaje-dependientes en las neuronas corticales y el bloqueo de la recaptación de GABA (69). En un estudio abierto se examinó la eficacia potenciadora del riluzol en 13 pacientes TOC resistentes a los ISRS (25). La adición de este fármaco en dosis de 100 mg/día mostró mejoras significativas en los pacientes tratados, en términos de antiobsesividad: 7 de 13 pacientes (59%) mostraron una disminución del 35% o más en la Y-BOCS al final del estudio. Asimismo,

se observaron mejorías en las escalas de depresión y ansiedad. Aunque limitado por el diseño abierto, el número reducido de pacientes y la falta de un grupo control, este estudio preliminar apoya la hipótesis de la disfunción glutamatérgica como contribuyente en la patofisiología del TOC y que los agentes moduladores del glutamato pueden ser eficaces en el tratamiento del TOC resistente.

Por último, la *D-cicloserina*, un agonista parcial del receptor NMDA, fue examinada a los efectos de testear su eficacia en la potenciación del tratamiento conductual del TOC. Los resultados arrojaron resultados inconsistentes: mientras que en dos de los ensayos el agregado de D-cicloserina a pacientes bajo tratamiento conductual no arrojó diferencias en comparación con el agregado de placebo (137) o sólo lo hizo mínimamente (83), en un reciente ensayo doble ciego controlado con placebo (144), la potenciación del tratamiento conductual con 100 mg de D-cicloserina aceleró y aumentó los efectos de la terapia conductual del TOC. Una revisión de los 3 estudios muestra que los efectos potenciadores de la D-cicloserina son más poderosos en el comienzo del tratamiento, disminuyendo las diferencias entre esta sustancia y el placebo con el transcurso del tiempo.

Otros tratamientos somáticos para el TOC refractario

Diferentes intervenciones somáticas o biológicas han sido evaluadas para el tratamiento de los pacientes más severamente comprometidos por el trastorno y refractarios a múltiples ensayos farmacológicos. En la tabla 3 se enumeran las diversas estrategias, describiéndose brevemente los resultados de cada una de ellas.

Tabla 3. Tratamientos no farmacológicos para el TOC refractario

- Terapia electroconvulsiva (ECT)
- Estimulación magnética transcraneana repetitiva (rTMS)
- Estimulación vagal (VNS)
- Estimulación cerebral profunda (DBS)
- Otros procedimientos neuroquirúrgicos:
 - Capsulotomía anterior (cuchillo gamma)
 - Cingulotomía
 - Tractotomía subcaudada
 - Leucotomía límbica
 - Talamotomía/Palidotomía

• Terapia electroconvulsiva (ECT)

Esta técnica, utilizada exitosamente en otros trastornos psiquiátricos, ha mostrado escasos beneficios en el TOC. Existen reportes de utilidad en pacientes deprimidos con TOC, pero no parece tener mucho efecto sobre los síntomas obsesivos. Probablemente deba reservarse para el tratamiento sintomático de pacientes TOC severamente deprimidos con ideación suicida (61).

• Estimulación magnética transcraneana repetitiva (rTMS)

Debido a su buena tolerabilidad y al hecho de no ser una técnica invasiva, la rTMS se ha ensayado para el tratamiento del TOC refractario. Aunque los estudios abiertos preliminares arrojaron resultados prometedores (53, 126), los ensayos más recientes, los cuales emplearon estimulación simulada como control, no han mostrado eficacia en los síntomas TOC (3, 125).

• Estimulación vagal (VNS)

La VNS ha sido utilizada predominantemente en depresión, siendo evaluada también en el tratamiento del TOC. Los resultados han sido mixtos (61), por lo que es necesario el desarrollo de mayor investigación al respecto para poder realizar conclusiones más definitivas.

• Estimulación cerebral profunda (DBS)

La DBS crónica, una nueva técnica quirúrgica, está siendo actualmente utilizada con éxito en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson. La técnica simula los efectos de una lesión por medio de un electrodo implantado conectado a un marcapasos (108). La ventaja principal de la DBS sobre otras técnicas neuroquirúrgicas consiste en que no existe la necesidad de realizar lesiones cerebrales destructivas, siendo el procedimiento completamente reversible. Más aun, los efectos adversos causados por esta técnica pueden ser controlados reduciendo, alterando o deteniendo la estimulación. Los estudios preliminares en TOC resistente, estimulando el asta anterior de la cápsula interna (47, 106) o el núcleo caudado ventral (7), sugieren beneficios en el tratamiento de esta condición, con una seguridad mayor que otros procedimientos neuroquirúrgicos. Al igual que otros procedimientos invasivos, los riesgos significativos (hemorragias, convulsiones e infecciones) tienen lugar durante la etapa de la implantación.

• Otros procedimientos neuroquirúrgicos

Todos los abordajes neuroquirúrgicos descriptos en la literatura: cingulotomía, capsulotomía (también realizada por radiocirugía y conocida como cuchillo gamma), tractotomía subcaudada, leucotomía límbica y talamotomía/palidotomía, interrumpen una o más secciones del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, implicado en la patofisiología del TOC (39, 73, 103, 124). De acuerdo a una revisión sistemática que abarcó 36 estudios, la prevalencia de mejoría global postoperatoria luego de las diferentes técnicas fue: cingulotomía 27%-57%, capsulotomía 56%-100%, tractotomía subcaudada 33%-67%, leucotomía límbica 61%-69%, y talamotomía/palidotomía 62,5% (86). Los eventos adversos postoperatorios más frecuentes incluyeron convulsiones transitorias, aumento de peso, fatiga, lentitud mental, apatía e irritabilidad.

La irreversibilidad de estos procedimientos genera incertidumbre acerca de la aparición potencial de eventos adversos a largo plazo, como cambios cognitivos y en la personalidad, además de las complicaciones agudas

relacionados con el procedimiento quirúrgico. Además, en muchas ocasiones, los eventos indeseables no se informan, las neurocirugías son hechas en pacientes no refractarios y existe poco seguimiento evolutivo. Un análisis optimista de la eficacia de las técnicas neuroquirúrgicas en esta patología, la ubica en el 40%-60%, mientras que, quizás uno más realista muestra un 25%-30% de eficacia general en pacientes refractarios (77, 128).

La disponibilidad de DBS reversible y ajustable ha llevado a una disminución en el uso de procedimientos neuroquirúrgicos ablativos. Sin embargo, estos procedimientos todavía representan una alternativa potencialmente eficaz para unos pocos pacientes, cuidadosamente seleccionados, con TOC muy severo (33).

Conclusiones

Las diferentes estrategias para lidiar con el TOC refractario, la potenciación o el cambio de agente, no han sido nunca comparadas directamente. Por ello, de acuerdo a los datos publicados no es posible concluir que una opción terapéutica es mejor que la otra. No obstante, las estrategias que potencian el tratamiento parecerían ser las indicadas en primer lugar, especialmente en aquellos pacientes con una favorable respuesta inicial que no llega a transformarse en una completa respuesta luego de un período razonable de tiempo. Por otro lado, el cambio de medicación implica la necesidad de esperar otras 12 semanas antes de poder realizar una evaluación adecuada de la respuesta. Esta opción debería ser reservada para aquellos pacientes que no muestran ninguna mejoría en términos de reducción sintomática luego de haberse realizado un ensayo terapéutico adecuado.

En la Figura 1 se describe el algoritmo de tratamiento del TOC recomendado por la American Psychiatric Association (77) en la Guía de Tratamiento de pacientes con TOC, publicada en 2007.

Es posible hipotetizar que la falta de respuesta en los pacientes refractarios a ISRS refleja una heterogeneidad neurobiológica subyacente (107). Quizás las alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica en estos pacientes sea diferente de aquellas en pacientes respondedores, o sus síntomas TOC resulten de anomalías en otros sistemas de neurotransmisores.

Finalmente, es importante señalar que, a pesar de las múltiples guías de tratamiento y recomendaciones de expertos, las decisiones acerca del tratamiento de los pacientes con TOC que no responden adecuadamente seguirán recayendo en la evaluación clínica que cada psiquiatra haga de cada uno de sus pacientes.

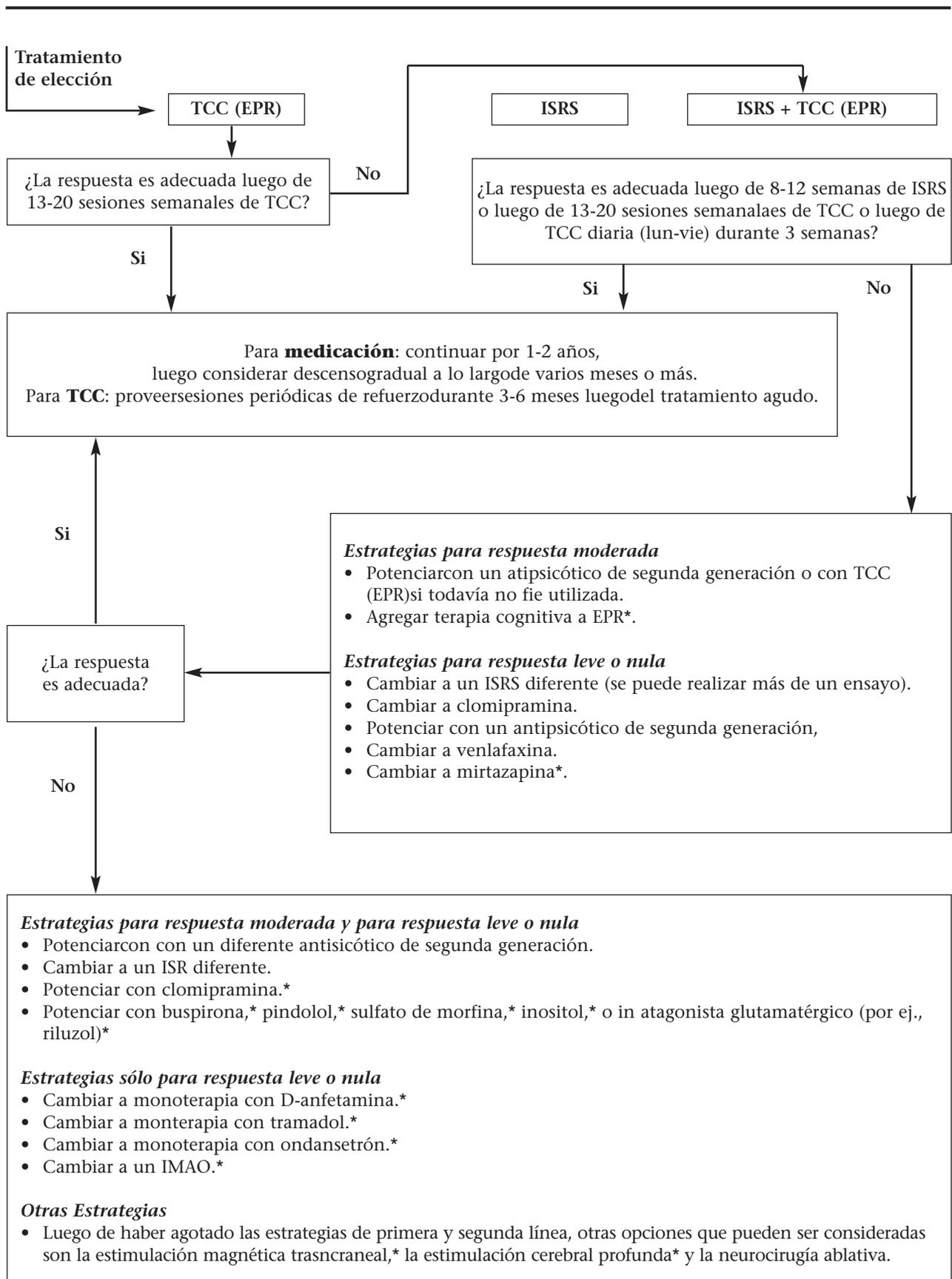


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento del TOC (Modificado de ref 77.)

Nota: "Respuesta moderada" significa respuesta clínicamente significativa pero inadecuada.

Referencias bibliográficas

- Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky, et al. Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 247-254.
- Alarcon RD, Libb JW, Spitzer D. A predictive study of obsessive-compulsive disorder response to clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 210-213.
- Alonso P, Pujol J, Cardoner N, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1143-1145.
- Altman M, Greenberg BD, Keuler D, et al. Open trial of flutamide for treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 442-445.
- American Psychiatric Association: diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, revised (DSM-IV-TR). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
- Ananth J, Burgoyne K, Smith M, et al. Venlafaxine for treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1832.
- Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg* 2004; 101: 682-686.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 115-119.
- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 567-596.
- Ballenger JC. Treatment of anxiety disorders to remission. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 12): 5-9.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 171-199.
- Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 35: 2-6.
- Bhattacharyya S, Chakraborty K. Glutamatergic dysfunction-newer targets for anti-obsessional drugs. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2007; 2: 47-55.
- Blier P, Bergeron R. Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 37-44.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, et al. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 622-632.
- Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, et al. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatr RES* 2000; 96: 91-98.
- Bystritsky A, Ackerman D, Rosen R, et al. Augmentation for serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 565-568.
- Bystritsky A, Saxena S, Maidment K, et al. Quality-of-life changes among patients with obsessive-compulsive disorder in a partial hospitalization program. *Psychiatry Serv* 1999; 50: 412-414.
- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006; 51 (8 suppl 2): 9S-91S.
- Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, et al. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 5.
- Casas M, Alvarez E, Duro P, et al. Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 221-222.
- Cavedini P, Erzegovesi S, Ronchi P, et al. Predictive value of obsessive compulsive personality disorder in antiobsessional pharmacological treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 45-49.
- Connor KM, Payne VM, Gadde KM, et al. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 49-51.
- Cora-Locatelli G, Greenberg BD, Martin J, et al. Gabapentin augmentation for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 480-481.
- Coric V, Taskiran S, Pittenger C. Riluzole augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychol* 2005; 58: 424-428.
- Cottraux J, Note I, Yao SN, et al. A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 288-297.
- Crino R, Slade T, Andrews G. The changing prevalence and severity of obsessive-compulsive disorder criteria from DSM-III to DSM-IV. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 876-882.
- Crockett BA, Churchill E, Davidson JR. A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16: 127-132.
- D'Amico G, Cedro C, Muscatello MR, et al. Olanzapine augmentation of paroxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 619-623.
- Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, et al. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 165-169.
- de Haan E, van Oppen P, van Balkom AJ, et al. Prediction of outcome and early vs. late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 354-361.
- de Haan L, Beuk N, Hoogenboom B, et al. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 104-107.
- Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, et al. Brain stimulation techniques in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current and future directions. *CNS Spectr* 2005; 10: 966-979.
- Dell'Osso B, Nestadt G, Allen A, et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 600-610.
- Denys D, Buger H, van Megen H, et al. A score for predicting response to pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 315-322.
- Denys D, De Geus F, van Megen H, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1040-1048.
- Denys K, van der Wee N, van Megen HJ, et al. A double-blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 568-575.
- Denys K, van der Wee N, van Megen HJ, et al. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 37-43.
- Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 269-275.

40. Dougherty DD, Rauch SL, Jenike MA. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psicol* 2004; 60: 1195-1202.
41. Eddy KT, Dutra L, Bradley R, et al. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* 2004; 24: 1011-1030.
42. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, et al. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 488-492.
43. Erzegovesi S, Guglielmo E, Siliprandi F, et al. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 69-74.
44. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 918-924.
45. Frank E, Prien RF, Jarret RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851-855.
46. Fux M, Levine J, Aviv A, et al. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1219-1221.
47. Gabriëls L, Cosyns P, Nuttin B, et al. Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 275-282.
48. Goldsmith TB, Shapira NA, Keck PE Jr. Rapid remission of OCD with tramadol hydrochloride. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1267-1269.
49. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, 1: development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1006-1011.
50. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, 2: validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1012-1016.
51. Goodman WK. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 18): 27-32.
52. Grady TA, Pigott TA, L'Heureux F, et al. Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 647-649.
53. Greenberg BD, George MS, Martin JD, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 867-869.
54. Greist JH, Chouniard G, DuBoff E, et al. Double blind parallel comparison of three doses of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 289-295.
55. Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 35: 64-70.
56. Grossman R, Hollander E. Treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 576-577.
57. Hewlett WA, Schmid SP, Salomon RM. Pilot trial of ondansetron in the treatment of 8 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1025-1030.
58. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 420-430.
59. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clonazepam treatment of obsessions and compulsions. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 158-161.
60. Hollander E, Allen A, Steiner M, et al. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1113-1121.
61. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM. Refractory Obsessive-compulsive disorder: state-of-the-Art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 6): 20-29.
62. Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, et al. Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 546-550.
63. Hollander E, Pallanti S. Current and experimental therapeutics of obsessive-compulsive disorder. En: Davis K, Charney D, Coyle JT, et al, eds. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. New York, NY: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2002.
64. Hollander E, Rossi N, Sood E, et al. Risperidone augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo controlled study. *Int J Psychopharmacol* 2003; 6: 397-401.
65. Hollander E, Schiffman E, Cohen B, et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 27-32.
66. Hollander E, Zohar J. Beyond refractory obsessions and anxiety status: toward remission. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 14): 3-5.
67. Husted DS, Shapira NA. A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation. *CNS Spectr* 2004; 9 (11): 833-847.
68. Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, et al. Obsessive-compulsive disorder: a double-blind trial of clomipramine and cloglyline. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 605-612.
69. Jehle T, Bauer J, Blauth E, et al. Effects of riluzole on electrically evoked neurotransmitter release. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1227-1234.
70. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, et al. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1261-1264.
80. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry* 1994; 5 (suppl 3): 11-17.
81. Jenike MA. Drug treatment of obsessive-compulsive disorders. En: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE. *Obsessive-compulsive disorders. Practical Management*. 3rd ed. Mosby, St Louis, 1998.
82. Kim CH, Chang JW, Koo MS, et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 283-290.
83. Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, et al. Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 353-359.
84. Koran LM, Aboujaoude E, Ward H, et al. Pulse-loaded intravenous clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 79-83.
85. Koran LM, Gamel NN, Choung HW, et al. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 515-520.
86. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, et al. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (suppl 7): 5-53.
87. Koran LM, Pallanti S, Quercioli L. Sumatriptan, 5-HT_{1D} receptors and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 169-172.
88. Koran LM, Quirk T, Lorberbaum JP, et al. Mirtazapine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 537-539.
89. Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 514-517.
90. Koran LM, Salle FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 54: 396-401.
91. Koran LM. Quality of life in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 509-517.
92. Kushner MG, Kim SW, Donahue C, et al. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 835-838.

93. Lafleur DL, Pittenger C, Kelmendi B, et al. N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol* 2006; 184: 254-256.
94. Li X, May RS, Tolbert LC, et al. Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 736-743.
95. Lopes AC, de Mathis ME, Canteras MM, et al. Update on neurosurgical treatment for obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26: 62-66.
96. Lydiard RB. Obsessive-compulsive disorder successfully treated with trazodone. *Psychosomatics* 1986; 27: 858-859.
97. Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, et al. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 333-346.
98. 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. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 542-545.
99. Maina G, Albert U, Salvi V, et al. A review of current strategies for treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *Current Drug Therapy* 2008; 3: 1-17.
100. Maina G, Albert U, Ziero S, et al. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued?. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 23-28.
101. Marazziti D, Pallanti S. Effectiveness of olanzapine treatment for severe obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1834-1835.
102. March JS, Frances A, Carpenter D, et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4): 1-67.
103. Mataix-Cols, Rauch SL, Baer L, et al. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 263-268.
104. Math SB, Janardhan Reddy. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Practice* 2007; 61: 1188-1197.
105. McDougle CJ, Barr LC, Goodman WK, et al. Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1812-1814.
106. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton Gh, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794-801.
107. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: a double blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 302-308.
108. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 647-649.
109. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. The efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid chronic tic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 354-358.
110. McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, et al. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 175-184.
111. Metin O, Yazici K, Tot S, et al. Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 463-467.
112. Montoya A, Weiss AP, Price BH, et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leucotomy for intractable psychiatric disease. *Neurosurgery* 2002; 50: 1043-1049.
113. Moroz G. High-potency benzodiazepines: recent clinical results. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 5): 13-18.
114. Ninan PT, Koran LM, Kev A, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 15-22.
115. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999; 354: 1526.
116. O'Connor K. Overcoming treatment resistance in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 257-260.
117. Olanow CW, Brin MF, Obeso JA. The role of deep brain stimulation as a surgical treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: S60-S66.
118. Onder E, Tural U, Gökbakan M. Does gabapentin lead to early symptom improvement in obsessive-compulsive disorder? (resumen) *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; Feb 23 (Epub ahead of print).
119. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 181-191.
120. Pallanti S, Hollander E, Goodman W. A qualitative analysis of nonresponse: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 14): 6-10.
121. Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1394-1399.
122. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 63: 796-801.
123. Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, et al. A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 11-18.
124. Pigott TA, L'Heureux F, Rubinstein CS, et al. A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 156-162.
125. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, et al. A controlled comparison of adjunctive lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 242-248.
126. Pigott TA, Seay SH. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 101-106.
127. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx* 2006; 3: 69-81.
128. Poyurovsky M, Weizman R, Weizman A, et al. Memantine for treatment-resistant OCD. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2191-2192.
129. Prasad A. Efficacy of trazodone as an anti-obsessional agent. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 347-348.
130. Rauch SL, O'Sullivan RL, Jenike MA. Open treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine: a series of 10 cases. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 81-84.
131. Ravi Kishore V, Samar R, Janardhan Reddy YC, et al. Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 202-208.
132. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, et al. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 368-373.
133. Richter EO, Davis KD, Hamani C, et al. Cingulotomy for psychiatric disease: microelectrode guidance, a callosal reference system for documenting lesion location, and clinical results. *Neurosurgery* 2004; 54: 622-628.
134. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007; 37: 1645-1649.

135. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, et al. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 981-984.
136. Sasson Y, Zohar J, Chopra M, et al. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a World view. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 12): 7-10.
137. Schruers K, Koning K, Luermans J, et al. Obsessive-compulsive disorder: a critical review of therapeutic perspectives. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111: 261-271.
138. Seedat S, Stein DJ. Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 353-356.
139. Shapira NA, Keck PE J, Goldsmith TD, et al. Open-label pilot study of tramadol hydrochloride in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 1997; 6: 170-173.
140. Shapira NA, Ward H, Mandoki M, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 553-555.
141. Shetti CN, Reddy YC, Kandavel T, et al. Clinical predictors of drug nonresponse in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1517-1523.
142. Simpson HB, Gorfinkle KS, Liebowitz MR. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 584-590.
143. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, et al. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 269-276.
144. Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 79-93.
145. Stein DJ, Montgomery SA, Kasper S, et al. Predictors of response to pharmacotherapy with citalopram in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 357-361.
146. Storch EA, Merlo LJ, Bengston M, et al. D-cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 230-237.
147. Tolin DF, Aramowitz JS, Diefenbach GJ. Defining response in clinical trials for obsessive-compulsive disorder: a signal detection analysis of the Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1549-1557.
148. Toro-Martínez E. Manejo farmacológico del trastorno obsesivo compulsivo resistente al tratamiento. *Vertex, Rev Arg Psiquiat* 2005; 16 (64): 442-445.
149. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, et al. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder: a controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 665-670.
150. van den Boer JA. Psychopharmacology of comorbid obsessive-compulsive disorder and depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 8): 17-19.
151. Weiss EL, Potenza MN, McDougale CJ, et al. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 524-27.
152. Wikinski S. Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad. En: Wikinski S, Jufe G. *El tratamiento farmacológico en Psiquiatría*. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2004.
153. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, et al. Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 335-341.
154. Yaryura-Tobias JA, Neziroglu FA. Venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 653-655.
155. Zohar J, Kennedy JL, Hollander E, et al. Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 14): 18-21.