

# Bases bioquímicas y tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo compulsivo: experiencia del IMP en 70 pacientes

Benilde Orozco\*  
Juan Ramón de la Fuente\*\*  
Humberto Nicolini\*

## Summary

The proven efficacy of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD) has raised some interest in the biochemical basis of the illness, but it seems unlikely that a solitary disturbance in the serotonergic system can fully explain the pathophysiology of OCD. In the present study, we reviewed the pharmacological treatments, biological markers, and pharmacologic challenges and probable participation of the adrenergic and dopaminergic systems in OCD. We also present the experience of the Instituto Mexicano de Psiquiatría in Mexico City, in the pharmacological treatment of seventy patients with OCD. Additionally, we report six patients treated with haloperidol decanoate.

## Resumen

La demostración de la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) ha incrementado el interés sobre las bases bioquímicas de la enfermedad, pero parece que la sola alteración en el sistema serotoninérgico no es suficiente para explicar la fisiopatología de la misma. En el presente trabajo se revisan los diferentes fármacos que se han utilizado en el tratamiento del trastorno, así como las investigaciones sobre marcadores biológicos, retos farmacológicos y la posibilidad de que los sistemas adrenérgico y dopaminérgico participen en la fisiopatología. Así mismo se presenta la experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría (I.M.P.) en el tratamiento farmacológico de setenta pacientes con TOC. De manera adicional reportamos el tratamiento de seis pacientes con decanoato de haloperidol.

## I. Revisión de la literatura

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se caracteriza por la presencia de ideas, imágenes, impulsos o pensamientos no deseados que se experimentan como intrusivos, son reconocidos como absurdos y sin sentido, no se pueden evitar por un acto de voluntad y

aparecen de una manera repetitiva (obsesiones), las cuales frecuentemente se acompañan de conductas que se ejecutan también de manera repetitiva, ritualista y estereotipada, que son percibidas como innecesarias (cuando menos inicialmente) y generalmente se realizan en respuesta a una obsesión (compulsiones) (3,14). El acto compulsivo puede considerarse desagradable, tedioso o molesto, pero la resistencia se acompaña de ansiedad creciente que se puede aliviar sólo mediante la ejecución del mismo (3). Es un padecimiento crónico de muy difícil tratamiento que se inicia generalmente antes de los 25 años de edad (61), aunque puede presentarse en la infancia (71), y causa un deterioro gradual de la funcionalidad del individuo (14,24,74).

Antes se pensaba que era un padecimiento poco frecuente, pero de acuerdo con los nuevos datos epidemiológicos, se presume que su prevalencia a lo largo de la vida es del 2 al 3 %, y su incidencia anual en todas las edades es de 0.69; la proporción es similar en hombres y mujeres (66,108,109,118), aunque Weissman (124) señala un mayor incremento en la proporción femenina. Estos datos indican que el TOC es de 25 a 60 veces más frecuente que en estimaciones previas (40,71). Además, Greist (40) menciona que es tres veces más común que la esquizofrenia.

Las teorías etiológicas del TOC han cambiado fundamentalmente desde la década pasada. Considerando a lo largo del siglo como una manifestación de conflictos psicodinámicos (103), ahora se acepta que la etiología de la enfermedad se puede explicar como un modelo neurobiológico. La evidencia que sustenta este modelo proviene de la siguiente información:

La respuesta al tratamiento con medicación antidepressiva y la posibilidad de que estos fármacos modifiquen selectivamente la actividad neuronal serotoninérgica (7,13,21,87,119); los resultados de los retos farmacológicos con agonistas y antagonistas serotoninérgicos (7,10,19,47,48,68,102); las similitudes fenomenológicas y la asociación con otros trastornos psiquiátricos mayores, como la depresión (14,74), el

\* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco 14370, México D.F.

\*\* Director de la Facultad de Medicina de la UNAM.  
Petición de sobretiros: Dr. Humberto Nicolini.

Síndrome Gilles de la Tourette (SGT) (22,88,96,97), los tics crónicos múltiples (TCM) (90) y otros trastornos (5,8,17,27,28,31,86,98,111,113,116) en los cuales hay evidencia de etiología biológica; los estudios genéticos que muestran un incremento en la ocurrencia familiar del TOC (97,104), así como del SGT y los TCM (88,92,97); también la evidencia sobre la asociación del TOC con daño al sistema nervioso central (SNC) (23,26,53,55), las pruebas neuropsicológicas (29) y los estudios cerebrales de imagen (11,16,30) alterados y, finalmente, la efectividad de la psicocirugía (42,84) y los estudios en modelos animales (105,106,114) han redefinido las hipótesis y generado nuevos paradigmas en la investigación (57,126).

La evidencia principal de las bases neuroquímicas del TOC ha sido formulada con base en la acción neuroquímica de los medicamentos efectivos para reducir la sintomatología del trastorno. A continuación se hablará sobre los principales fármacos utilizados en el TOC.

#### *Inhibidores de la recaptura de serotonina*

A través de los años se ha utilizado toda clase de psicofármacos en un intento para controlar los síntomas obsesivo compulsivos. Ahora está bien establecida la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el tratamiento farmacológico del TOC, con un porcentaje de respuesta que varía desde el 40 hasta el 60 % (13, 24,35,36,59,63,67,119). Este grupo de fármacos incluye la clorimipramina (21,24,46,67,72,101,119,127), la fluoxetina (10,25,52,63), la fluvoxamina (35, 36,59,85) y la sertralina (20). Los dos últimos agentes todavía se están investigando en los Estados Unidos. De estos fármacos, la clorimipramina es la que más se ha estudiado. La fluoxetina es igual de eficaz y produce menos efectos secundarios (63,101).

La efectividad de estos medicamentos parece ser independiente de su actividad antidepresiva (21,52). La duración del tratamiento debe ser más largo que el de los episodios depresivos, y debe ser continuo durante un mínimo de 10 a 12 semanas, según mencionan Pato y cols. (95) y Kelly y Myers (67). Así mismo, se emplean dosis más altas y el porcentaje de recaída al suspender la medicación es mucho mayor en el TOC que en la depresión (24,67,95). De 85 a 90 % de los pacientes recaen después de dos meses de haber interrumpido el tratamiento (24,33,46,67,95).

El mecanismo de acción de los ISRS aún no es muy claro. El efecto antidepresivo posiblemente se relacione con la capacidad del fármaco para incrementar la viabilidad sináptica de las monoaminas cerebrales por el bloqueo de su recaptura en la membrana presináptica (67,119). Sin embargo, este efecto se logra después de horas de haber administrado el fármaco, y la mejoría clínica se consigue después de semanas de tratamiento (119). Los estudios electrofisiológicos en animales tratados crónicamente con ISRS demuestran un incremento neto en los disparos postsinápticos neuronales como resultado de la disminución en la capacidad de los autorreceptores presinápticos terminales para inhibir la liberación de serotonina (67,72,

119). Esto no es necesariamente incongruente con la regulación hacia abajo de algunos subtipos de receptores que permiten incrementar la transmisión serotoninérgica.

La clorimipramina, análogo 3-cloro de la imipramina, ha demostrado su eficacia antiobsesiva desde hace más de 20 años. Es superior al placebo y a otros antidepresivos tales como la amitriptilina, la imipramina, la nortriptilina (33,62,126), la desimipramina (72), la zimelidina, la mianserina (46,75,126), y la clorgilina (67,95). La clorimipramina disminuye la sintomatología obsesiva y la sintomatología ansiosa de un 35 a un 42 %, de acuerdo con la escala de severidad Yale-Brown para TOC (37,38,34,89), después de la sexta semana de tratamiento y progresivamente hasta la décima.

El mecanismo de acción no se conoce con exactitud. Aparentemente la administración crónica de la clorimipramina altera la sensibilidad de los receptores adrenérgicos y serotoninérgicos produciendo una regulación hacia abajo del receptor 5-HT<sub>2</sub> (67).

La desmetilclorimipramina, metabolito principal de la clorimipramina, es un inhibidor potente de la recaptura de norepinefrina (24,127). La demostración de una correlación positiva entre la mejoría de los síntomas obsesivos y los niveles séricos de clorimipramina levanta la duda sobre la importancia del neurotransmisor. Sin embargo, otros estudios correlacionan la mejoría con los niveles de clorimipramina, lo cual sustenta la hipótesis serotoninérgica (67).

De acuerdo con varios autores (24,33,46,62,67, 101), la dosis inicial recomendada de clorimipramina es de 25 mg/día, que se incrementa gradualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento hasta alcanzar un máximo de 250 a 300 mg/día, administrada en dosis divididas con los alimentos para disminuir los efectos gastrointestinales. Una vez que se ha completado la dosis total se debe administrar en una sola toma para evitar los efectos de sedación (15,67). Este fármaco se ha investigado en estudios controlados y no controlados con resultados generalmente favorables. En dichos estudios, el fármaco mejoró significativamente los síntomas si se compara con el placebo y otros antidepresivos (62,95,120).

Los efectos secundarios son similares a los que producen otros antidepresivos cíclicos, y son farmacológicos y no tóxicos. Los efectos anticolinérgicos más comunes son boca seca y constipación; son menos frecuentes la sedación, la visión borrosa y la retención urinaria; los gastrointestinales son náusea y vómito, pero pueden presentarse alteraciones en el apetito o en el gusto, dolor epigástrico y diarrea; la principal alteración cardiovascular es la hipotensión ortostática; pueden desarrollarse: síncope, palpitaciones y taquicardia; así mismo, los síntomas del SNC incluyen temblor, mioclonos, ataxia, rigidez, mareo, sedación y cefalea (33,60,62,67,101). Se han reportado crisis convulsivas en 0.7 % de 3 000 pacientes (62). Además se han documentado casos de manía con la administración de clorimipramina y fluoxetina (67,121). La clorimipramina produce una alta incidencia de disfunciones sexuales, como disminución de la libido, problemas eyaculatorios y anorgasmia, así como au-

mento de peso, alteraciones en la lactancia y trastornos menstruales, agranulocitosis, pancitopenia y alucinaciones (33,62,63,67,101). A pesar de los efectos secundarios mencionados, Hoen-Saric y cols. (46), en un estudio realizado a 25 pacientes con TOC, estudiando los síntomas y las manifestaciones fisiológicas antes y después del tratamiento con clorimipramina, observaron que es mayor el beneficio del fármaco que los efectos adversos que puede llegar a producir.

Warneke (123) reportó dos casos de TOC refractarios al tratamiento, a los cuales les aplicó clorimipramina intravenosa (I.V.) con buenos resultados. Nicolini y cols. (91) reportaron 1 caso severo de TOC, observando también buenos resultados con este mismo tratamiento. Esta podría ser otra opción para estos casos, pero a este respecto hacen falta más investigaciones.

Se han descrito algunos factores predictivos de respuesta al tratamiento con este fármaco. Alarcón y cols. (1) estudiaron a 45 pacientes con TOC tratados con clorimipramina durante 18.6 meses en promedio, los cuales fueron clasificados de acuerdo con la respuesta al tratamiento, en pobre, buena y excelente respuesta. Los grupos se definieron de acuerdo con los cambios observados en la escala de severidad Yale-Brown. La respuesta al tratamiento fue mala en los pacientes cuyo puntaje inicial de compulsiones en la escala de severidad Yale-Brown fue muy alta, así como en los que practicaban rituales de limpieza. Hollander y cols. (54) y Baker y cols. (6) comentan que se observa también una mala respuesta al tratamiento en aquellos sujetos que además tienen esquizofrenia o algún trastorno de la personalidad.

Diversos autores han observado que la respuesta a la fluoxetina, otro ISRS, es muy similar a la observada con la clorimipramina y la fluvoxamina (7,14,52,63,101). Un 60 % de los pacientes con TOC responden al fármaco y es igual de efectivo cuando se administra a pacientes con TOC y depresión (62). Se ha observado que disminuyen los puntajes de las escalas de severidad hasta en un 37 % (62). La dosis que debe utilizarse aún no ha sido estandarizada. En general se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día administrada por las mañanas, ya que si se toma por la noche tiende a producir insomnio (25). La fluoxetina tiene un tiempo de eliminación muy largo y su mejor efecto se alcanza con un tratamiento de 4 a 6 semanas. A pesar de la dificultad para determinar qué tanto y en qué tiempo debe incrementarse la dosis, la mayoría de los autores señalan que se pueden utilizar 60-80 mg/día (25,33), o bien alcanzar los 100 mg/día (62). De acuerdo con Greist (40) y con Hollander y cols. (52), el aumento súbito de la dosis se asocia con sintomatología depresiva en 6 y 4 de cada 10 pacientes, respectivamente. En este caso se recomienda usarla junto con clorimipramina.

A diferencia de la clorimipramina, la fluoxetina casi no produce efectos secundarios. Es posible que se presenten algunos efectos anticolinérgicos, disminución de la libido, anorgasmia e insomnio, según Pigott y cols. (101). Jenike y cols. (63) reportaron que el uso del medicamento por periodos prolongados causa pérdida de peso, disfunción sexual y pérdida de pelo.

Hoehn y cols. (45) reportaron apatía, indiferencia, falta de atención y de perseverancia en un paciente que tomaba altas dosis de fluoxetina, así como cambios asociados con una disminución en el flujo sanguíneo cerebral de los lóbulos frontales. Estas manifestaciones desaparecieron 4 semanas después de haber eliminado el medicamento. Además, se han reportado casos de manía inducidos por el fármaco (121).

La fluvoxamina y la sertralina han demostrado ser medicamentos útiles en el manejo del TOC. La fluvoxamina es un antidepresivo unicitólico e inhibidor de la recaptura de serotonina que cuando se utiliza en dosis de 100 a 300 mg/día es igual de eficaz que la clorimipramina y la fluoxetina, y superior al placebo y a la desimipramina (35) para disminuir la sintomatología obsesiva (33,36). Goodman y cols. (36) reportaron que produce menos activación e insomnio y más sedación en comparación con la fluoxetina. Jenike y cols. (59) estudiaron los efectos secundarios del fármaco, observando que se pueden presentar náusea, insomnio, fatiga y cefalea con más frecuencia.

Se ha encontrado que la sertralina es eficaz en el tratamiento del TOC, pero menos que la clorimipramina, la fluvoxamina (33) y la fluoxetina (62). Jenike y cols. (65) no encontraron diferencias entre la respuesta de 10 pacientes con TOC y 11 sujetos controles. Aún así, Chouinard y cols. (20) mencionan que es mucho más eficaz que el placebo cuando se administra a dosis entre 50 y 200 mg/día. Como se comentó antes, el fármaco aún se encuentra en proceso de investigación, por lo que hace falta conocer las experiencias de otros autores con esta sustancia, para demostrar realmente su eficacia como tratamiento farmacológico en el TOC.

#### *Otros fármacos utilizados en el tratamiento del TOC*

En relación con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en el tratamiento del TOC no hay muchos estudios controlados, sin embargo se han utilizado desde 1959, obteniendo diversos resultados. Los fármacos que se han estudiado son la ipronazida, el sulfato de fenelzina (120), la tranilcipromida y la isocarboxácida (33,60,62). Se sugiere que estos medicamentos se pueden utilizar en los pacientes que no responden a los antidepresivos cíclicos, particularmente cuando se presentan ataques de pánico o ansiedad severa asociados con el trastorno, siendo su eficacia similar a la obtenida con clorimipramina (33, 62,120). Para administrarlos es necesario suspender los ISRS y/o la buspirona por lo menos cinco semanas antes de iniciar la terapia, dado que se ha documentado una reacción llamada eosinofilia maligna que puede producir la muerte (40,44,64).

En 1992, Vallejo y cols., (120) hicieron un estudio doble ciego con clorimipramina y fenelzina en 26 pacientes con TOC. Estos autores mencionan que algunos de los factores predictivos de una mala respuesta al tratamiento con IMAO, son la ideación o el intento suicida, la presencia de familiares en primer grado con antecedentes de enfermedades psiquiátricas, y los factores de personalidad, como la obsesividad y el neuroticismo.

Por otro lado, algunos autores han sugerido que hay una asociación entre el trastorno bipolar y el TOC (64). El uso del litio como posible tratamiento es aún controversial. Ciertos estudios indican que no es más efectivo que el placebo (60,62), pero también se ha observado que aumenta el efecto antiobsesivo durante el tratamiento crónico con clorimipramina, imipramina, desimipramina, doxepina, fluoxetina y fluvoxamina (6,101), dado que puede incrementar la transmisión serotoninérgica de 15 a 30 % en los pacientes que no responden a los antidepresivos (40). Este autor sugiere la terapia con carbonato de litio a dosis de 300 a 600 mg/día en aquellos pacientes con TOC y depresión que no respondan al ISRS o a la terapia combinada con otros antidepresivos. Jenike y cols. (60) mencionan que cuando se incorpora a un tratamiento con fluoxetina debe administrarse con precaución dado que esta última eleva los niveles en plasma. McDougale y cols. (83), al estudiar la combinación de fluvoxamina y litio en 30 pacientes resistentes al tratamiento con fluvoxamina sola, no encontraron diferencias significativas en la respuesta a la combinación de dichos fármacos al compararla con la respuesta obtenida con fluvoxamina solamente.

Hay pocos reportes de estudios controlados con ansiolíticos en el tratamiento del TOC, con excepción de algunos que examinan la eficacia de la buspirona, ansiolítico atípico agonista parcial de receptores 5-HT<sub>1</sub>, y del clonazepam, en tratamientos monoterápicos o en combinación con ISRS. Los resultados son aún controversiales. En general se ha observado buena respuesta en los pacientes con TOC y sintomatología ansiosa al añadir buspirona a la fluoxetina o a la clorimipramina (81,87,115), pero no al añadirla al manejo con fluvoxamina (81). Jenike y cols. (58) observaron una buena respuesta al añadir buspirona a 10 pacientes tratados con fluoxetina. Pato y cols. (94) reportaron una mejoría clínicamente similar en los pacientes tratados con clorimipramina o buspirona en un estudio doble ciego. Sin embargo, Grady y cols. (39) no encontraron diferencias significativas al añadir buspirona o placebo al tratamiento de 13 pacientes con TOC tratados con fluoxetina; lo mismo observaron Pigott y cols. (100) al administrar buspirona a 14 pacientes tratados con clorimipramina. Se recomienda usar la buspirona a dosis entre 15 y 60 mg/día, el clonazepam a dosis de 1 a 3 mg/día, y el alprazolam, a dosis de 0.5 a 2 mg/día, en combinación con algún ISRS en pacientes con TOC y ansiedad (14,33). Se encuentran en proceso de investigación otras sustancias de este tipo (40).

Los autores que no reconocen la utilidad de los ansiolíticos sugieren que los antidepresivos disminuyen la ansiedad acompañante. Se propone que el receptor 5-HT<sub>1</sub> no juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad sino que participa en la depresión y en la ansiedad (4,81).

Ahora bien, dado que se ha observado la coexistencia del TOC con esquizofrenia o con personalidad esquizotípica, algunos autores han utilizado neurolépticos para intentar controlar los síntomas obsesivos (27,82). Se han reportado pocos casos en los que la administración de neurolépticos mejore la sintomato-

logía obsesiva; la mayoría son casos atípicos que simulan clínicamente esquizofrenia (62,64). No se aconseja usarlos como tratamiento único, pero sí con ISRS. McDougale y cols. (82) reportaron que 9 de 17 pacientes con TOC respondieron al uso de haloperidol y fluvoxamina, observando una mejor respuesta en los pacientes con personalidad esquizotípica o TCM. Cassidy y Thaker (18) observaron una buena respuesta al tratamiento con la combinación de fluoxetina y clozapina, bloqueador 5-HT<sub>2</sub> y antagonista de receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>, adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos, sin embargo reportaron que la fluoxetina eleva los niveles séricos de la clozapina y potencia la aparición de acatisia y de síntomas extrapiramidales. Resulta interesante la aparición de síntomas obsesivo compulsivos en 5 de 47 pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina por Baker y cols. (6). Este efecto podría explicarse por la acción antagonista sobre los receptores 5HT<sub>2</sub> de la clozapina, o bien, por los efectos sobre los receptores dopaminérgicos de la misma. En un estudio reciente (80) se observó una mejoría significativa de los tics en 8 pacientes con TOC y TCM al agregar haloperidol al tratamiento con fluvoxamina, sin embargo la sintomatología obsesiva permaneció casi sin cambios. Los resultados sugieren que aquellos pacientes con TOC y TCM constituyen un subtipo clínico del TOC que requiere de ISRS y de neurolépticos para reducir efectivamente los síntomas.

El uso de los anticonvulsivantes en el tratamiento del TOC se ha estudiado poco a pesar de que se han descrito similitudes entre esta enfermedad y la epilepsia del lóbulo temporal (pensamiento involuntario) (60). Se han reportado casos de pacientes con TOC y epilepsia del lóbulo temporal que responden al tratamiento con carbamazepina o difenilhidantoína, pero parecería que los síntomas forman parte del complejo epiléptico (40). Sin embargo, se ha observado la presencia electroencefalográfica de un síndrome frontotemporal derecho en muchos de los pacientes con TOC (29,90), por lo que teóricamente podría ser eficaz el uso de anticonvulsivantes en este tipo de pacientes. En el Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP) se han utilizado particularmente en aquellos pacientes con alteraciones electroencefalográficas, con muy variados resultados. En realidad poco se conoce de su eficacia.

#### *Marcadores periféricos de la función serotoninérgica*

Ahora bien, en un intento para aclarar la hipótesis serotoninérgica del TOC, se han utilizado algunos marcadores periféricos de la función serotoninérgica para estudiar el sistema.

La evaluación periférica de la función serotoninérgica puede proporcionar información sobre anomalías en el SNC. Las plaquetas muestran semejanzas con las neuronas serotoninérgicas presinápticas y constituyen una de las vías periféricas de investigación del sistema. Poseen actividad de captura de serotonina, posiblemente mediada por los sitios de unión a 3H-Imipramina, similares a los presentes en el cerebro (15). Los sitios de unión a imipramina consisten en dos subpoblaciones, y aparentemente sólo una

de ellas se encuentra presente en el cerebro (122), motivo por el cual la actividad en ambos sitios no debe de ser exactamente igual.

Los estudios en este campo han sido muy heterogéneos. Black y cols., en 1990 (15), no encontraron diferencias significativas en los parámetros de los sitios de unión para imipramina en las plaquetas de 22 pacientes con TOC y 22 controles normales. Bastani y cols. (9) observaron una disminución significativa en los sitios de unión a imipramina en 20 pacientes con TOC, así como una disminución en la afinidad por la captura de serotonina plaquetaria. Vitello y cols. (122) no encontraron diferencias en la capacidad de unión a imipramina pero sí un incremento en la velocidad de la captura de serotonina plaquetaria en los pacientes con TOC, sugiriendo que existe una hiperactividad serotoninérgica en estos pacientes. En otro estudio, Weizman y cols. (125) estudiaron los sitios de unión para imipramina en pacientes con SGT, en pacientes con SGT y TOC y en controles sanos, observando una disminución en los sitios de unión para imipramina en los pacientes con SGT y TOC, proponiendo que el sistema serotoninérgico se encuentra involucrado en la fisiopatología del TOC en pacientes con SGT, pero no en el SGT *per se*. Otros autores han investigado el contenido de serotonina en sangre y plaquetas. Hanna y cols. (41) encontraron que los pacientes con TOC e historia familiar positiva de TOC tuvieron niveles significativamente mayores de serotonina en sangre, al compararlos con los pacientes sin historia familiar de TOC y con los controles normales, lo cual podría ser importante en los estudios de genética. Por otro lado, se ha observado un incremento en el contenido de serotonina, el cual decrece en forma paralela a la mejoría de la sintomatología obsesiva después del tratamiento con clorimipramina (46).

Ahora bien, se ha propuesto que las sulfotransferasas plaquetarias, enzimas que participan en el catabolismo de los compuestos fenólicos y de las catecolaminas, como la dopamina, tienen características cinéticas similares en el cerebro. Marazziti y cols. (77) encontraron una disminución en los sitios de unión para imipramina y un incremento en la actividad de las sulfotransferasas en 17 pacientes con TOC comparados contra un grupo control, lo cual es congruente con la hipótesis sobre la disminución de la actividad serotoninérgica y un aumento en la transmisión de dopamina en estos pacientes.

Se ha sugerido que la disfunción serotoninérgica en el TOC se encuentra en los receptores 5-HT<sub>2</sub>, pero los resultados en esta área no han encontrado anomalías (93). A este respecto se ha señalado que los receptores plaquetarios son normales en los pacientes con TOC, o bien los receptores 5-HT<sub>2</sub>, tanto cerebrales como plaquetarios, son normales en el trastorno.

Por otra parte, también se ha estudiado la función serotoninérgica en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Dado que los niveles de serotonina en el LCR son demasiado bajos para permitir observar los parámetros útiles en los estudios clínicos, la investigación se ha centrado en los niveles del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), pero los resultados han sido incon-

gruentes (41). Se ha documentado un incremento en los niveles de 5-HIAA de pacientes con TOC (56), pero otros autores no han encontrado estas diferencias (9). Swedo y cols. (117) y Hoen-Sanc y cols. (46) han asociado una mejoría clínica en el tratamiento crónico con clorimipramina con un incremento en los niveles de 5-HIAA, que además podría relacionarse con otros sistemas de neurotransmisores.

Los marcadores periféricos de la función serotoninérgica no han ofrecido elementos para corroborar la hipótesis serotoninérgica del TOC. Como hemos visto, se ha encontrado evidencia contradictoria en cuanto a la capacidad de captura de serotonina por las plaquetas y los sitios de unión para imipramina, además de los niveles de 5-HIAA en el LCR de los pacientes con TOC (87). Es necesario desarrollar técnicas más sensibles y específicas de este tipo para comprender mejor cuál es la participación de la serotonina en la fisiopatología de la enfermedad.

#### *Retos farmacológicos*

La administración aguda de agonistas y antagonistas serotoninérgicos en pacientes con TOC ha sido utilizada en un intento para aclarar la naturaleza serotoninérgica del TOC así como los mecanismos mediante los cuales los ISRS ejercen sus efectos terapéuticos. Ahora describiremos algunos de los estudios realizados en este campo.

La m-clorofenilpiperazina (m-CPP), metabolito de la trazodona, es la sustancia que más se ha empleado en las investigaciones de la función serotoninérgica en el TOC. Cruza rápidamente la barrera hematoencefálica y estimula o bloquea los receptores serotoninérgicos postsinápticos; se une con mayor afinidad a los receptores 5-HT<sub>1C</sub>, pero también se une a los 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, a receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. Además se une con una afinidad moderadamente alta a los receptores alfa 2 adrenérgicos y puede estimular la liberación de catecolaminas, aunque no parece causar liberación de la norepinefrina en los animales. Se une con mucha menor potencia a los receptores alfa 1 adrenérgicos, beta adrenérgicos, a los receptores dopaminérgicos, colinérgicos y muscarínicos. Posee actividad antagonista para los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub> y puede actuar como liberadora de serotonina o inhibir su recaptura, y desplaza los sitios de unión para la paroxetina al transportador serotoninérgico (4,49,74, 99,126). Es inactiva en los receptores benzodiazepínicos (49).

La administración aguda del m-CPP en animales de laboratorio produce respuestas neuroendócrinas, conductuales y fisiológicas que han sido propuestas como modelo de la ansiedad humana (106). Estas incluyen incrementos de la temperatura corporal y elevación de la prolactina y cortisol séricos (2). A pesar de que no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual esta sustancia produce sus efectos, es claro que el sistema serotoninérgico participa en forma importante (86,114, 126). Se han documentado una disminución en la síntesis central de serotonina, en el consumo de alimentos, y en la locomoción, y un incremento en la prolactina, cortisol y corticotropina séricas e hipertermia;

todo ello es congruente con la actividad agonista de la serotonina (47,127). La respuesta de la prolactina al m-CPP en las ratas es bloqueada por el antagonista 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, metergolina, pero no por el antagonista 5-HT<sub>1C</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, ritanserina, lo que sugiere la mediación de este efecto por los receptores 5-HT<sub>1</sub> diferentes al subtipo C. Sin embargo, la administración de ritanserina atenúa la respuesta de la prolactina en los monos y en los seres humanos, datos que sugieren el rol del receptor 5-HT<sub>1C</sub> en los primates; además, la respuesta de la prolactina no es bloqueada por el antagonista 5-HT<sub>3</sub>, MDL 72, 222, lo que indica la ausencia de actividad en esta respuesta (7).

Los estudios en los seres humanos con esta sustancia han proporcionado resultados controversiales. Después de la administración oral (0.5 mg/Kg) se ha observado una marcada exacerbación de la sintomatología obsesiva, al compararla con sujetos sanos (51); sin embargo, Charney y cols. (19) observaron que después de la administración intravenosa (0.1 mg/kg) no se incrementó dicha sintomatología. Por otro lado, Pigott y cols. (99) estudiaron a 27 pacientes con TOC, no encontrando diferencias en cuanto a la vía de administración. La infusión intravenosa en sujetos sanos produce ansiedad en comparación con el placebo, mientras que la dosis oral no (49,102). Aparentemente este efecto se correlaciona únicamente con la ruta de administración. Ahora bien, en estudios recientes se concluyó que la exacerbación de la sintomatología tras la administración de m-CPP en un subgrupo de pacientes desaparece después de un tratamiento crónico efectivo con clorimipramina o fluoxetina (47,127). Esto es congruente con un incremento en la sensibilidad de los receptores serotoninérgicos asociado con una regulación hacia abajo de los mismos (49,74,77, 87,126,127). Se ha reportado que la metergolina, antagonista de los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, intensifica los síntomas obsesivos en los pacientes que responden a la clorimipramina; sin embargo cuando se administran metergolina o triptofano, precursor de la serotonina, durante 4 o 5 días, producen una recaída parcial de los síntomas en aquellos pacientes que han sido tratados crónicamente con clorimipramina (13), apuntando hacia la hipersensibilidad de los receptores serotoninérgicos en el TOC (46,49,102,126). Las discrepancias en cuanto a la respuesta conductual a los diversos agonistas serotoninérgicos podrían reflejar diferencias en la afinidad de cada sustancia a los diferentes subtipos de receptores postsinápticos serotoninérgicos o a otras monoaminas (87).

Por otro lado, la m-CPP incrementó los niveles de prolactina sérica por su efecto agonista en los receptores 5-HT del hipotálamo. El efecto es bloqueado por los antagonistas 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, que tal vez son independientes de los mecanismos dopaminérgicos (32). Se ha observado una curva aplanada de la prolactina después de la administración de m-CPP (49,128), pero otros estudios no la han detectado (19). Esto podría reflejar un decremento en la función serotoninérgica postsináptica hipotalámica, particularmente de los receptores 5-HT<sub>1C</sub>, o bien un incremento en la actividad dopaminérgica de las neuronas tubuloinfundibulares, ya que la dopamina inhibe la secreción de prolactina a

nivel del lactotrofo (32) o la intervención de otros sistemas de neurotransmisores (49,77,93,102).

Ahora bien, el MK212 (6-cloro-2-(1-piperazinil)-pirazina) es un agonista serotoninérgico que posee una gran afinidad por los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, y menor por los 5-HT<sub>2</sub> (10). Se ha observado que la secreción de cortisol inducida por esta sustancia es bloqueada por la administración previa de antagonistas 5-HT<sub>2</sub>, aunque en estudios preclínicos estos últimos fallan en bloquear su acción, lo que sugiere la posibilidad de acción en otros receptores serotoninérgicos. Es notorio que en pacientes con TOC se produce una curva aplanada del cortisol, no así de la prolactina, siendo esto último controversial (10,93). Se ha propuesto que la subsensibilidad de los receptores serotoninérgicos reduce la respuesta al cortisol en estos pacientes, pero no hay evidencia de supersensibilidad conductual con la estimulación serotoninérgica (10).

La ipasipirona es una azapirona, agonista selectivo para receptores 5-HT<sub>1A</sub>, con propiedades agonistas presinápticas y postsinápticas parciales. Lesh y cols. (73) estudiaron sus efectos en 22 pacientes controles normales y 12 pacientes con TOC libres de medicamento. La sustancia produjo hipotermia y aumentó la secreción de cortisol y de corticotropina, pero no tuvo efectos sobre la sintomatología obsesiva. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta de ambos grupos. Esto podría indicar que no existe alteración en la sensibilidad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el TOC, pero dejan en duda la hipótesis de la hipersensibilidad del receptor postsináptico y de la acción de los ISRS por regulación hacia abajo de la actividad del receptor (73,93).

Por otro lado, cuando en la dieta se administra triptófano, que es un precursor de la serotonina, aumenta su síntesis a nivel cerebral y aparece un incremento de la prolactina sérica. Charney y cols. (19) demostraron una pequeña pero estadísticamente significativa elevación en la respuesta de la prolactina a una dosis de L-triptófano IV en 21 pacientes con TOC al compararla con 21 pacientes controles. Este efecto neuroendócrino parece que no sólo es mediado por el incremento en la transmisión serotoninérgica. El triptófano compite con la tirosina, precursor de la dopamina, para cruzar la barrera hematoencefálica. Se piensa que el triptófano podría aumentar indirectamente los niveles de prolactina disminuyendo la viabilidad de la dopamina, que actúa como inhibidor de la liberación de prolactina (126). Estos datos no sugieren un compromiso importante de la función presináptica serotoninérgica en el TOC (7,126).

Así mismo, se ha intentado usar el triptófano en el tratamiento del TOC. Rasmussen (107) reporta que disminuye la sintomatología al administrarlo conjuntamente con clorimipramina, pero se ha documentado una reacción tóxica similar a la que se presenta con la administración de IMAO después de utilizar clorimipramina, caracterizada por exacerbación de la sintomatología obsesiva, agitación, náusea, dolor abdominal, cefalea e insomnio grave. Además, recientemente Hertzman y cols. (44) demostraron un síndrome caracterizado por eosinofilia y mialgias posterior a su administración,

por ello esta opción de tratamiento es cuestionable y no se recomienda (33,62,64).

La fenfluramina, que es un agente anorexigénico derivado de la anfetamina que aumenta la liberación de serotonina y bloquea su recaptura, es otra sustancia que se ha utilizado en retos farmacológicos en el TOC. Posee, además, propiedades antagonistas de algunos receptores serotoninérgicos y produce efectos a largo plazo cuando se administra crónicamente (68). El isómero D posee afinidad para receptores 5-HT1 particularmente, mientras que el isómero L la tiene para receptores dopaminérgicos. Las mezclas racémicas se han utilizado para evaluar la respuesta neuroendócrina y conductual en pacientes con TOC (68,126). Hollander y cols. (50) y McBride y cols. (79) no encontraron diferencias en la respuesta de la prolactina y del cortisol al administrar 60 mg de fenfluramina vía oral a pacientes con TOC, en comparación con sujetos sanos. Otros autores han observado que la fenfluramina induce la liberación de prolactina pero ésta no se asocia con la severidad de la sintomatología obsesiva (76,126). Por otra parte, cuando la sustancia se administra crónicamente parece que disminuye el riesgo suicida, la concentración de 5-H1AA en el LCR, la recaptura de serotonina plaquetaria y los sitios de unión para imipramina, según un reporte de Hollander y cols. (50). En este trabajo se estudió en 7 pacientes la terapia combinada con ISRS y fenfluramina, encontrando que 6 de los 7 experimentaron mejoría, lo que parece ser equivalente a una dosis alta de fluoxetina. Ahora bien, a pesar de que varios modelos han postulado que la fisiopatología del TOC se debe a la disfunción de varios circuitos neuronales, los estudios con fenfluramina no evalúan la transmisión entre estas estructuras.

Como ya ha sido señalado, la hipótesis de que el sistema serotoninérgico participa en la fisiopatología del TOC, se debe principalmente a la buena respuesta a los ISRS en un gran número de pacientes. Esta hipótesis se sustenta en estudios recientes que comparan la respuesta de los ISRS con los inhibidores no selectivos de la recaptura de serotonina y con los inhibidores selectivos de la recaptura de norepinefrina. Además, los pacientes que responden a los ISRS recaen cuando se suspende la medicación y mejoran nuevamente cuando se reinstituye el fármaco. Por otro lado, parece ser que los síntomas obsesivos también aumentan cuando se administra metergolina, que es un antagonista serotoninérgico, a aquellos pacientes que mejoraron con clorimipramina, mientras que cuando se les da metergolina sola, ésta no causa ningún efecto. La administración de la m-CPP, un agonista serotoninérgico, en pacientes con TOC no tratados, exacerba la sintomatología obsesiva, y después de 4 meses de terapia con clorimipramina, la m-CPP falla en producir dichos efectos, lo que sugiere una alteración en algún subsistema serotoninérgico, posiblemente por la regulación hacia abajo de algunos receptores. Todos estos datos demuestran claramente que hay una alteración en el sistema serotoninérgico de los pacientes con TOC.

La respuesta neuroendócrina a los agonistas serotoninérgicos es, en general, congruente con la ten-

dencia hacia la hiposensitividad en la enfermedad. Los resultados conductuales, más heterogéneos, indican una hipersensibilidad a los agonistas serotoninérgicos, lo que nos podría hablar de que varios receptores participan en la expresión clínica del trastorno.

Sin embargo, los resultados de algunas pruebas y retos farmacológicos no han sido congruentes en identificar un defecto particular en el TOC. Las alteraciones señaladas en algunos estudios podrían representar respuestas adaptativas y compensatorias a otras anomalías en diferentes sistemas de neurotransmisores. Es necesario desarrollar pruebas más selectivas en la investigación del sistema serotoninérgico.

A continuación se revisarán brevemente otros sistemas de neurotransmisiones que pudieran participar también en la fisiopatología del TOC.

#### *Sistema adrenérgico en el TOC*

Para evaluar la función noradrenérgica en el TOC se han utilizado particularmente dos sustancias, ambas agonistas adrenérgicos, de las cuales se hablará a continuación.

La clonidina es un agonista adrenérgico alfa-2. En un reporte inicial se demostró una respuesta aplanada de la hormona del crecimiento (HC) a la clonidina en 9 pacientes con TOC, y Hollander y cols. (48) reportaron una disminución de los síntomas obsesivos durante el tratamiento en comparación con el placebo. Aunque este efecto puede ser independiente de las propiedades sedativas de la clonidina, dicho efecto podría complicar la evaluación conductual de los pacientes. La clonidina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del SGT (22,69), aunque su efecto sólo ha sido transitorio. Leckman y cols. (70) estudiaron los efectos de la supresión abrupta de clonidina en 7 pacientes con SGT; 5 de ellos mostraron un empeoramiento de los síntomas. Debido a estos resultados, se piensa que también el sistema adrenérgico participa en la fisiopatología del TOC, si bien se considera al SGT como parte del espectro de la enfermedad (48). Se ha recomendado su uso a dosis desde 0.1 hasta 0.6 mg/día. Como efectos secundarios se puede presentar sedación excesiva e inestabilidad (62).

La yohimbina incrementa la norepinefrina en la hendidura sináptica, antagonizando al autorreceptor inhibitorio presináptico alfa-2 adrenérgico. Reduce la actividad de la adenilciclasa tan efectivamente como la serotonina. La yohimbina produjo un incremento en la respuesta del cortisol en 12 pacientes con TOC no tratados, al compararlo con el de 12 sujetos sanos (110). Los autores proponen que esta respuesta puede atribuirse a la subsensibilidad de los receptores postsinápticos alfa-2 adrenérgicos, sin embargo no hay evidencia suficiente que indique alguna alteración en este tipo de receptores.

Benkelfat y cols. (12) midieron las catecolaminas plasmáticas en 13 pacientes con este trastorno y en 29 sujetos sanos, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos.

Los resultados de las pruebas con sustancias noradrenérgicas no han otorgado información suficiente para evaluar la función en el TOC; además, los anti-

depresivos inhibidores de la captura de norepinefrina tampoco han sido eficaces para aliviar la sintomatología obsesiva. Sin embargo dado que en un reporte se demostró que la clonidina mejoró transitoriamente los síntomas obsesivos, podría ser interesante su futura investigación dado que es probable que los receptores noradrenérgicos participen en la fisiopatología del TOC.

### Sistema dopaminérgico en el TOC

Algunos datos clínicos y etológicos han implicado a la dopamina como mediador de algunas conductas repetitivas. Altas dosis de agentes dopaminérgicos, como las anfetaminas, la bromocriptina, la apomorfina y la L-Dopa inducen conductas estereotipadas en animales (32,114). Otras evidencias respecto al papel que desempeña la dopamina en la fisiopatología del TOC se derivan de la frecuencia con que se ha reportado asociación con otras enfermedades en las que se encuentran involucrados los ganglios basales y las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmentaria, como el parkinsonismo postencefalitis, entre otras (7,16,55,74). En el SGT, que muchas veces se acompaña de la sintomatología del TOC, el haloperidol y los antagonistas dopaminérgicos son efectivos para reducir los tics (69,97), sin embargo la mayoría de los autores concuerdan en que son inefectivos en el TOC cuando se administran solos (82). La sustancia negra, el núcleo estriado, el núcleo *accumbens* y el área ventral tegmentaria contienen dopamina pero reciben proyecciones serotoninérgicas desde el núcleo del rafé medio. Se cree que en algunas regiones cerebrales las neuronas serotoninérgicas mantienen una influencia inhibitoria sobre la función dopaminérgica (7).

Dado que se ha reportado una asociación de hasta el 90 % entre el TOC y el SGT, padecimiento en el cual, aunque su etiología todavía es desconocida, se ha involucrado a las áreas dopaminérgicas, se considera que la enfermedad es parte del mismo espectro. La expresión de la enfermedad podría implicar a ambos sistemas de neurotransmisores.

## II. Experiencia del IMP en el tratamiento farmacológico del TOC

Hasta ahora, desde septiembre de 1990 hasta junio de 1994, se ha reunido en el IMP a 70 pacientes con diagnóstico de TOC, de acuerdo con los diagnósticos del DSM-III-R, sin excluir a aquellos con SGT o TCM, ya sea de consulta externa o de hospitalización, con un rango de edad de 16 a 65 años, y una edad promedio de 36 años; una proporción hombre mujer de 30/40, y un rango de 1 a 25 años de educación. Los pacientes con TOC y los familiares disponibles de primer grado fueron entrevistados personalmente. La información se complementó por medio de entrevistas telefónicas, información de otros parientes que se consideraron confiables y los expedientes médicos.

La evaluación clínica adicional consistió en la aplicación de la Escala Yale-Brown para el TOC, en su versión en español (89), y en una lista de verificación

de síntomas de personalidad obsesivo-compulsiva (basada en la versión autoaplicable del SCID-P) (43). Todos los evaluadores clínicos eran psiquiatras y habían recibido un curso de entrenamiento para aplicar los instrumentos.

Las evaluaciones neuropsicológicas, que hasta el momento se han realizado en 50 de los 70 pacientes, fueron llevadas a cabo por el Departamento de Psicología del IMP, por medio de interconsulta con los médicos tratantes.

Además, se elaboró la historia familiar de 62 de los 70 pacientes; con la ayuda del paciente o probando y del familiar considerado como "el mejor informante". Esta información se obtuvo graficando el árbol genealógico y utilizando los símbolos convencionales.

A 42 pacientes se les hizo un electroencefalograma (EEG) y a 11 tomografía axial computarizada de cráneo (TAC).

De los 70 pacientes estudiados, en 65 de ellos (39 mujeres y 26 hombres) se encontró por lo menos otro diagnóstico clínico. La comorbilidad encontrada se reporta en el cuadro 1. Dentro de la misma se define como "daño neurológico" a cualquier evidencia de alteración reportada como tal, ya sea en las pruebas neuropsicológicas, en el TAC o en el EEG.

Vale la pena comentar que de las 40 mujeres, 20 de ellas presentaron, además del diagnóstico de TOC, depresión mayor, lo cual es estadísticamente significativo. Se ha reportado esta asociación hasta en un 85 % de los pacientes con TOC (14,74).

Por otro lado, en el IMP se trató a los pacientes de la manera siguiente:

Los medicamentos prescritos en orden de frecuencia, junto con las combinaciones empleadas primordialmente, aparecen en los cuadros 2 y 3. Vale la pena mencionar que dos pacientes no recibieron tratamiento farmacológico, por estar embarazadas cuando acudieron al Instituto.

Es importante mencionar que tuvimos una alta frecuencia de deserción. Se ha reportado que hasta el 50 % de los pacientes con TOC abandonan el tratamiento farmacológico (78). De los 70 pacientes, 41 abandonaron el tratamiento, y no regresaron a la consulta, con excepción de dos de ellos, que fueron dados de alta por haber mejorado.

CUADRO 1  
Comorbilidad en el grupo de pacientes con TOC

Padecimiento	Hombres	Mujeres (n y %)	Total
Depresión	5 (7 %)	20 (28 %)*	25 (36 %)
Daño neurológico	8 (11 %)	8 (11 %)	16 (23 %)
Ansiedad	4 (6 %)	3 (4 %)	7 (10 %)
TOCP	3 (4 %)	2 (3 %)	5 (7 %)
Rasgos esquiz.	3 (4 %)	2 (3 %)	5 (7 %)
Tics	2 (3 %)	2 (3 %)	4 (6 %)
Intento suicida	1 (1 %)	1 (1 %)	2 (3 %)
Dismorfobia	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
<b>Total</b>	<b>26 (37 %)</b>	<b>39 (56 %)</b>	<b>65 (93 %)</b>

Tanto la n como el % se refieren a los 70 pacientes, motivo por el cual el total no es del 100 %. \*p < 0.05, prueba  $\chi^2$ .

**CUADRO 2**  
**Fármacos utilizados en pacientes con TOC**

Fármaco	Pacientes n y (%)
Clorimipramina	54 (79 %)
Benzodiacepinas	51 (75 %)
Fluoxetina	34 (50 %)
Neurolépticos	21 (31 %)
Anticonvulsivantes	12 (18 %)
Antidepresivos	10 (15 %)
Litio	2 (3 %)

Tanto la n como el % se refieren a los 70 pacientes. Algunos de ellos caben en diferentes categorías, motivo por el cual la suma no es del 100 %.

Como se puede observar, utilizamos los ISRS como el fármaco de elección para el TOC, particularmente la clorimipramina y la fluoxetina en diversas combinaciones farmacológicas. En la gran mayoría de los pacientes se intentó emplear en un principio la menor cantidad posible de medicamentos, no obstante, dada la comorbilidad con otro trastorno, o la mala respuesta al tratamiento inicial, recurrimos a dichas combinaciones.

A la mayor parte de los pacientes que recibieron clorimipramina, se le administraron dosis de hasta 300 mg/día durante un mínimo de 10 semanas. Pocos fueron los que se mantuvieron con dosis menores, lo cual se debió a la presentación de efectos secundarios del medicamento, siendo los más frecuentes boca seca, constipación, aumento de peso e hipotensión ortostática. La fluoxetina, aún en dosis de 80 mg/día, casi no produjo efectos adversos de importancia, con excepción de 1 paciente que presentó fobia y visión borrosa, efectos que desaparecieron después de 2 semanas de tratamiento. En relación con el uso de estos medicamentos, fue notoria la disminución de los síntomas depresivos anterior a la disminución de los síntomas obsesivos. Por otro lado, se utilizó la combinación de dichos medicamentos, obteniendo, en general, muy buenos resultados; no obstante, llamó la atención que al agregar clorimipramina a dos pacientes que tomaban fluoxetina y alguna benzodiacepina,

**CUADRO 3**  
**Combinaciones farmacológicas más frecuentemente utilizadas**

Fármaco	%
CIP + BDZ	19
FI + BDZ	9
CIP + FI + BDZ	7
CIP + BDZ + NL	7
CIP + FI + BDZ + NL	7
CIP + FI + BDZ + NL+AC	4
CIP + FI	3
CIP + AC	3
CIP + FI + AD	3
CIP + FI + BDZ + AD	3
CIP + BDZ + AD	3
CIP	6
FI	3

CIP = Clorimipramina, BDZ = Benzodiacepinas, FI = Fluoxetina, NL = Neuroléptico, AC = Anticonvulsivante, AD = Antidepresivo tricíclico. El % se refiere a los 70 pacientes. Algunos de ellos caben en diferentes categorías, motivo por el cual la suma no es del 100 %.

aumentaron notablemente la intensidad y la frecuencia de las ideas obsesivas.

Por otro lado, 10 de los 30 pacientes que mejoraron con los ISRS, abandonaron el tratamiento, recayendo en un lapso promedio de dos meses. Ocho de estos pacientes mejoraron nuevamente cuando se les reinstuyó el fármaco, pero casi nunca como en la primera ocasión en la que lo tomaron.

Con respecto al alto porcentaje de uso de benzodiacepinas, éstas se emplearon como coadyuvante de los síntomas depresivos o ansiosos, así como para disminuir la intensidad de los síntomas obsesivos, obteniendo muy variados resultados que, en términos generales, han sido benéficos en el tratamiento. Las benzodiacepinas más utilizadas fueron el clonacepam, en dosis de hasta 3 mg/día, y el bromacepam en dosis de 4.5 mg/día. Casi no se presentaron efectos secundarios con estos medicamentos, aunque 10 pacientes de los 51, se quejaron de somnolencia diurna.

Los neurolépticos, particularmente el decanoato de haloperidol, a dosis de 50 mg I.M./sem, se utilizó en los pacientes resistentes al tratamiento con 2 ISRS solos y su combinación en dosis terapéuticas. Los puntajes promedio de severidad de la Escala Yale-Brown para estos pacientes fue de 13 para las obsesiones, 16 para las compulsiones y 30 en el total. En 5 de los 6 pacientes se observó una notable mejoría clínica después de 4 semanas de tratamiento, lo cual fue confirmado por las notas sobre la evolución y el seguimiento de los médicos tratantes. Desafortunadamente no hicimos evaluaciones posteriores para cuantificar la respuesta clínica. Los efectos secundarios más notables fueron somnolencia, cansancio e inactividad extrema. Un paciente presentó efectos extrapiramidales de importancia, por lo que tuvo que suspenderse el fármaco.

Se utilizaron anticonvulsivantes en aquellos pacientes en los que se encontraron alteraciones electroencefalográficas o bien que presentaron impulsividad o agresividad importantes en algún momento de su tratamiento. La mejoría fue notoria particularmente en la reducción de los síntomas de agresividad o de impulsividad, pero en los síntomas obsesivos no se presentaron cambios importantes.

La combinación de ISRS con antidepresivos tricíclicos se utilizó en los pacientes con TOC y depresión mayor recurrente, resistente a los ISRS. Los síntomas depresivos disminuyeron notablemente, y en ocasiones hubo mejoría de los síntomas obsesivos. Así mismo, el litio se utilizó en dos pacientes con depresión mayor recurrente y resistente. Desafortunadamente, ninguno de los dos pacientes regresó a la consulta.

### III Conclusiones

La eficacia de los ISRS en el tratamiento del TOC proporciona la más firme evidencia de que el sistema serotoninérgico se encuentra involucrado en la fisiopatología del TOC. Algunos resultados obtenidos en los retos farmacológicos apoyan la hipótesis, pero la naturaleza precisa del trastorno aún no se ha determinado, por lo que las evidencias a este respecto

deben de ser tomadas con cautela. Es muy probable que el mecanismo mediante el cual actúan los ISRS en los pacientes con TOC, interfiera directa o indirectamente en algún otro sistema de neurotransmisores. Ya se ha revisado la posibilidad de que la función de la dopamina pueda participar en la enfermedad, considerando que el SGT y los TCM podrían representar subtipos del trastorno en los que participan ambos sistemas. En cualquier caso, aún no está claro cuál es la principal anormalidad, ya sea de la dopamina, de la serotonina o de un tercer sistema de neurotransmisores que afecte el equilibrio relativo entre la función de los dos primeros sistemas (7,32). La investigación sobre el papel que desempeña el sistema serotoninérgico y otros sistemas de neurotransmisores en el TOC requiere de pruebas más selectivas. Así mismo, los retos farmacológicos quizá requieran de una mejor selección de variables. Junto con el desarrollo de más y mejores pruebas que evidencien de una manera más clara el papel que desempeñan los neurotransmisores en la fisiopatología del TOC, es importante también el perfeccionamiento de técnicas genéticas y de biología molecular, así como de estudios de imagen, que nos ayuden a dilucidar con más certidumbre la naturaleza del trastorno.

En relación con el tratamiento farmacológico del TOC, la experiencia en el IMP no es muy distinta a la reportada. En primer lugar, se corrobora la alta deserción de pacientes que reciben este tratamiento farmacológico. Se utilizaron los ISRS (clorimipramina y fluoxetina) como primer abordaje terapéutico (33,60,62), excepto en 2 pacientes, en quienes se tuvo que hacer un diagnóstico diferencial con esquizofrenia, y dos más que no recibieron tratamiento farmacológico por encontrarse embarazadas cuando se hizo el diagnóstico. Después de este primer ensayo casi el 60 % de los pacientes abandonaron el tratamiento, de lo cual se infiere que la respuesta a los ISRS se logró en menos del 40 % de éstos (95). En los casos en que fallaron estos fármacos, una vez confirmado el diag-

nóstico y verificadas las dosis se usaron otros fármacos. La primera maniobra terapéutica en los pacientes resistentes incluyó el cambio del ISRS por otro del mismo tipo, o bien, su incorporación al manejo previamente establecido. Cuando el paciente además se encontraba deprimido y no experimentaba mejoría con los ISRS, se optaba por el tratamiento combinado con antidepresivos tricíclicos o con carbonato de litio. Si el paciente se encontraba además ansioso, se añadían benzodiacepinas al tratamiento. Además se emplearon anticonvulsivantes en aquellos que presentaron alteraciones electroencefalográficas, impulsividad o agresividad. En relación con el uso de neurólépticos, se han reportado casos de pacientes con TOC y SGT o TCM, en los que la administración de los mismos, junto con algún ISRS, ha mejorado notablemente los tics (80), pero no la sintomatología obsesiva. Hasta ahora, la administración de decanoato de haloperidol en nuestros pacientes, ha disminuido de una manera importante la sintomatología obsesiva después de 4 semanas de tratamiento. Esta respuesta inicial debe tomarse en cuenta en futuras investigaciones de pacientes con TOC, resistentes al tratamiento convencional. Con algunas excepciones, la respuesta al tratamiento combinado no ha sido generalmente favorable para mejorar la sintomatología obsesiva, no obstante ha ayudado principalmente a aliviar la sintomatología comórbida, ansiosa o depresiva de muchos de los pacientes, situación similar a la reportada en la literatura (33,60,62). Esto nos habla de las dificultades con que nos encontramos en el tratamiento farmacológico del TOC. Los resultados de nuestra experiencia corresponden, en general, a lo que se menciona a lo largo del presente trabajo.

### Agradecimientos

Agradecemos al doctor Héctor Ortega por su valiosa colaboración al apoyarnos con información para realizar este trabajo.

### REFERENCIAS

1. ALARCON R, WESLEY J, SPITTER D: A predictive study of obsessive-compulsive disorder: response to clomipramine. *J Clin Psychopharmacology*, 13(3):210-213, 1993.
2. ALOI J, INSEL T, MUELLER E y cols: Neuroendocrine and behavioral effects of m-chlorophenylpiperazine administration in rhesus monkeys. *Life Sci*, 43:1324-1337, 1984.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Tercera edición revisada. DSM-III-R. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1987.
4. APUD J: The 5-HT<sub>3</sub> receptor in mammalian brain: a new target for the development of psychotropic drugs? *Neuropsychopharmacology*, 8(2):117-130, 1993.
5. AUSTIN L, LYDIARD R, FOSSEY M y cols: Panic and phobic disorders in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psy*, 51(11):456-458, 1990.
6. BAKER R, CHENGAPPA R, BAID J y cols: Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psy*, 53(12):439-442, 1992.
7. BARR L, GOODMAN W, PRICE L y cols: The serotonin hypothesis of obsessive-compulsive disorder: implications of pharmacologic challenge studies. *J Clin Psy*, 53(Suppl 4):17-28, 1992.
8. BARSKY J: Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 15(4):791-801, 1992.
9. BASTANI B, ARORA R, MEITZER H: Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psy*, 30:131-139, 1991.
10. BASTANI B., NASH J., MELTZER H. Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 47(9):833-839, 1990.
11. BAXTER L, PHELPS M, MAZZIOTTA J y cols: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 44:211-218, 1987.
12. BENKELFAT Ch, MEFFORD I, NORDAHL y cols: Plasma catecholamines and their metabolites in obsessive compulsive disorder. *Psy Res*, 37:321-331, 1991.
13. BENKELFAT Ch, MURPHY D, ZOHAR J y cols: Clomipramine in obsessive-compulsive disorder: further evidence for a serotonergic mechanism of action. *Arch Gen Psy*, 46:23-28, 1989.

14. BLACK J: Obsessive-compulsive disorder: A clinical update. *Mayo Clin Proc*, 67:266-275, 1992.
15. BLACK W, KELLY M, MYERS C y cols: Tritiated imipramine binding in obsessive-compulsive volunteers and psychiatrically normal controls. *Biol Psy*, 27:319-327, 1990.
16. CALABRESE G, COLOMBO C, BONFANTI A y cols: Caudate nucleus abnormalities in obsessive-compulsive disorder: measurements of MRI signal intensity. *Psy Res Neuroimaging*, 50:89-91, 1993.
17. CARRASCO J, HOLLANDER E, SCHNEIER F y cols: Treatment outcome of obsessive compulsive disorder with comorbid social phobia. *J Clin Psy*, 53(11):387-391, 1992.
18. CASSADY S, THAKER G: Addition of fluoxetine to clozapine. *Am J Psy*, 149(9):1274, 1992.
19. CHARNEY D, GOODRMAN W, PRICE L y cols: Serotonin function in obsessive-compulsive disorder: a comparison of the effects of tryptophan and m-CPP in patients and healthy subjects. *Arch Gen Psy*, 45:177-185, 1988.
20. CHOUINARD G: Sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorders: two double-blind, placebo controlled studies. *Int Clin Psychofarmacol*, 7(Suppl 2): 37-41, 1992.
21. CLOMIPRAMINE COLLABORATIVE STUDY GROUP: Clomipramine hydrochloride in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 48 (8):730-738, 1991.
22. COHEN D, DELTOR J, YOUNG J y cols: Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette Syndrome. *Arch Gen Psy*, 37:1350-1357, 1980.
23. CUMMINGS J, FRANKEL J: Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions. *Biol Psy*, 20:1117-1126, 1985.
24. DEVEAUGH-GEISS J, LANDAU P, KATZ R: treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine. *Psy Ann*, 19(2):97-101, 1989.
25. DOMINGUEZ R: Serotonergic antidepressants and their efficacy in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psy*, (Suppl 53):56-59, 1992.
26. DRUMMOND L: Delayed emergence of obsessive-compulsive neurosis following head injury. *Br J Psy*, 153:839-842, 1988.
27. EINSEN J, RASMUSSEN S: Obsessive-compulsive disorder with psychotic features. *J Clin Psy*, 54(10):373-379, 1993.
28. FALLON B, JAVITCH J, HOLLANDER E y cols: Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psy* 52(11):457-460, 1991.
29. GALINDO G, WOLFF M, PAEZ F y cols: Evaluación neuropsicológica de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo: evidencia de alteraciones en el sistema nervioso central. *Salud Mental* 16(4):8-13, 1994.
30. GARBER H, ANANTH J, CHIU L y cols: Nuclear Magnetic Resonance study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 146(8):1001-1006, 1989.
31. GOFF D, OLIN J, JENIKE M y cols: Dissociative symptoms in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis*, 180:332-337, 1992.
32. GOODMAN W, McDOUGIE C, LAWRENCE P y cols: Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psy*, 51(Suppl 8):36-42, 1990.
33. GOODMAN W, McDOUGIE C, LAWRENCE P: Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psy*, 53(Suppl 4):29-37, 1992.
34. GOODMAN W, PRICE L: Assessment of severity and change in obsessive compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 15(4):861-869, 1992.
35. GOODMAN W, PRICE L, DELGADO P y cols: Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psy*, 47(6):577-585, 1990.
36. GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S y cols: Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 146:1001-1005, 1989.
37. GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S y cols: The Yale Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psy*, 46:1006-1011, 1989.
38. GOODMAN W, PRICE L, RASMUSSEN S y cols: The Yale Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psy*, 46:1012-1016, 1989.
39. GRADY T, PIGOTT T, L'HEUREUX F y cols: Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 150(5):819-821, 1993.
40. GREIST J: Treating the anxiety: therapeutic options in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psy*, 51(Suppl 11):29-34, 1990.
41. HANNA G, YUWILER A, CANTWELL P: Whole blood serotonin in juvenile obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 29:738-744, 1991.
42. HAY P, SACHDEV P, CUMMING S y cols: Treatment of obsessive-compulsive disorder by psychosurgery. *Acta Psy Scand*, 87:187-207, 1993.
43. HERNANDEZ E, NICOLINI H: Sensibilidad y especificidad de una escala diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad. *Memorias X Reunión de Alumnos de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud*. UNAM, 1992.
44. HERTZMAN P, BLEVINS W, MAYOR J y cols: Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Eng J Med*, 322:869-873, 1990.
45. HOEN-SARIC R, HARRIS G, PEARISON G y cols: A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive compulsive patient. *J Clin Psy*, 52(3):131-133, 1991.
46. HOEN-SARIC R, McLEOD D, ZIMMERLI W y cols: Symptoms and physiologic manifestations in obsessive compulsive patients before and after treatment with clomipramine. *J Clin Psy*, 54(7):272-276, 1993.
47. HOLLANDER E, De CARIA C, GULLY R y cols: Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to metacholophenylpiperazine in obsessive compulsive disorder. *Psy Res*, 36:1-17, 1991.
48. HOLLANDER E, De CARIA C, NITESCU A y cols: Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psy Res*, 37:161-177, 1991.
49. HOLLANDER E, De CARIA, NITESCU A y cols: Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder behavioral and neuroendocrine responses to oral m-Cholophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psy* 49:21-28, 1992.
50. HOLLANDER E, De CARIA C, SCHNEIER F y cols: Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. *J Clin Psy*, 51:119-123, 1990.
51. HOLLANDER E, FAY M, COHEN B y cols: Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psy*, 145:1015-1017, 1988.
52. HOLLANDER E, MULLEN A, De CARIA C y cols: Obsessive-compulsive disorder, depression and fluoxetine. *J Clin Psy*, 52(10):418-422, 1991.
53. HOLLANDER E, SCHIFFMAN E, COHEN B y cols: Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 37:161-177, 1990.
54. HOLLANDER E, STEIN D, De CARIA C y cols: A pilot study of biological predictors of treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 33:747-749, 1993.
55. INSEL T, DONNELLY E, LALAKEA M y cols: Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 18(7):741-751, 1983.
56. INSEL T, MUELLER E, ALTERMAN I y cols: Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psy*, 20:1174-1188, 1985.
57. INSEL T, WINSLOW J: Neurobiology of obsessive compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 15(4):813-824, 1992.
58. JENIKE M, BAER L, BUTTOLPH L: Buspirone augmentation of fluoxetine in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psy*, 52(1):13-14, 1991.
59. JENIKE M, HYMAN S, BAER L y cols: A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. *Am J Psy*, 147(9):1209-1215, 1990.

60. JENIKE M: Approaches to the patient with treatment-refractory obsessive compulsive disorder. *J Clin Psy*, 51(2 Suppl): 15-21, 1990.
61. JENIKE M: Obsessive-compulsive disorder and related disorders. A hidden epidemic. *N Eng J Med*, 321(8):539-542, 1989.
62. JENIKE M: Pharmacologic treatment of obsessive compulsive disorders. *Psy Clin NA*, 53(Suppl 4):29-37, 1992.
63. JENIKE M, BAER L, GREIST J: Clomipramine vs fluoxetine in obsessive compulsive disorder: A retrospective comparison of side effects and efficacy. *J Clin Psychopharmacol*, 10(2):122-124, 1990.
64. JENIKE M, BAER L, MINICHIELLO W: Somatic treatments for obsessive-compulsive disorders. *Comprehensive Psy*, 28(3):250-263, 1987.
65. JENIKE M, BAER L, SUMMERGRAD P y cols: Sertraline in obsessive-compulsive disorder: a double blind comparison with placebo. *Am J Psy*, 147(7):278-281, 1990.
66. KARNO M, GOLDING L, SORENSON S y cols: The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psy*, 45:1094-1097, 1988.
67. KELLY M, MYERS C: Clomipramine: a tricyclic antidepressant effective in obsessive compulsive disorder. *Ann Pharmacotherapy*, 24:739-744, 1990.
68. KLEVEN M, SEIDEN L: D-L-and DL-Fenfluramine cause long-lasting depletions of serotonin in rat brain. *Brain Res*, 505:351-353, 1989.
69. LECKMAN J, HARDIN M, RIDDLE M y cols: Clonidine treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psy*, 48:324-328, 1991.
70. LECKMAN J, ORT S, CARUSO K: Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine. *Arch Gen Psy*, 43:1168-1176, 1986.
71. LEONARD H, RAPOPORT J: Pharmacotherapy of childhood obsessive-compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 12(4):963-970, 1989.
72. LEONARD H, SWEDO S, RAPOPORT J y cols: Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. *Arch Gen Psy*, 46:1088-1092, 1989.
73. LESCH K, HOH A, DISSEIKAMP-TIETZE J y cols: 5-Hydroxytryptamine 1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and controls. *Arch Gen Psy*, 48:540-547, 1991.
74. LIEBERMAN J: Evidence for a biological hypothesis of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 11:14-21, 1984.
75. LUCEY J, BARRY M, WEBB T y cols: The desipramine-induced growth hormone response and the dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psy Scand*, 86:367-370, 1992.
76. LUCEY J, BUTCHER G, CLARE A y cols: The anterior pituitary response normally to protirelin in obsessive-compulsive disorder: evidence to support a neuroendocrine serotonergic deficit. *Acta Psy Scand*, 87:384-389, 1993.
77. MARAZZATI D, HOLLANDER E, LENS P y cols: Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psy Res*, 42:41-51, 1992.
78. MARKS I: *Neurosis, Cure and Care Capitulo 4*, Am Psy Press I, Washington D.C., 1988.
79. McBRIDE A, DeMEO M, SWEENEY J y cols: Neuroendocrine and behavioral responses to challenge with the indirect serotonin agonist dl-Fenfluramine in adults with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 31(1):19-34, 1992.
80. McDOUGLE C, GOODMAN W, LECKMAN J y cols: Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psy*, 51(4):302-308, 1994.
81. McDOUGLE C, GOODMAN W, LECKMAN J y cols: Limited therapeutic effect of addition of buspirone in Fluvoxamine-Refractory Obsessive Compulsive Disorder. *Am J Psy*, 150(4):647-649, 1993.
82. McDOUGLE C, GOODMAN W, PRICE L y cols: Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 147(5):652-654, 1990.
83. McDOUGLE C, PRICE L, GOODMAN W y cols: A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol*, 11(3):175-184, 1991.
84. MINDUS P, JENIKE M: Neurosurgical treatment of malignant obsessive-compulsive disorder. *Psy Clin NA*, 15(4):921-938, 1992.
85. MONTGOMERY S, MANCEAUX A: Fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 7(Suppl 1):5-9, 1992.
86. MURPHY D, PIGOTT T: A comparative examination of a role for serotonin in obsessive compulsive disorder, panic disorder and anxiety. *J Clin Psy*, 5(Suppl 4):53-58, 1990.
87. MURPHY D, ZOHAR J, BENKELFAT M y cols: Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioral disorder. *Br J Psy*, 155(Suppl 8): 15-24, 1989.
88. NICOLINI H, HANNA G, BAXTER L y cols: Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Medicus*, 1(1):25-28, 1991.
89. NICOLINI H, KUTHY I, HERNANDEZ E: Estudio de traducción y confiabilidad de la escala Yale-Brown para trastorno obsesivo compulsivo. *Anales del IMP* 1991.
90. NICOLINI H, MEJIA J, MERINO J y cols: Estudio del paciente obsesivo-compulsivo en una muestra mexicana. Experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría. *Salud Mental V*, 15(4):1-11, 1992.
91. NICOLINI H, SANDOVAL J, KUTHY I y cols: Tratamiento IV con clorimipramina en un caso severo de trastorno obsesivo-compulsivo. *Psiquiatría*, 2a. Epoca, 7(2):66-69, 1991.
92. NICOLINI H, WEISSBECKER K, MEJIA J y cols: Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Res*, 24(2):193-198, 1993.
93. PANDEY S, WON KIM S, DAVIS J y cols: Platelet serotonin-2 receptors in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 33:367-372, 1993.
94. PATO M, PIGOTT T, HILL J y cols: Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 148(1):127-129, 1991.
95. PATO M, ZOHAR-KADOUCHE R, ZOHAR J y cols: Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy* 145(12):1521-1525, 1988.
96. PAULS D, COHEN D, HEINBUCH R y cols: Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette's syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psy*, 38:1091-1093, 1981.
97. PAULS D, TOWBIN K, LECKMAN J y cols: Gilles de la Tourette Syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 43:1166-1170, 1986.
98. PIGOTT T, ALTEMUS M, RUBENSTEIN CH y cols: Symptoms of eating disorders in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 148:1552-1557, 1991.
99. PIGOTT T, HILL G, GRADY T y cols: A comparison of the behavioral effects of oral vs intravenous m-CPP administration in OCD patients and effect of metergoline prior to IV m-CPP. *Biol Psy*, 33:3-14, 1993.
100. PIGOTT T, L'HEUREUX F, HILL J: A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 12(1):11-18, 1992.
101. PIGOTT T, PATO M, BERNSTEIN S y cols: Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 47:926-932, 1990.
102. PIGOTT T, ZOHAR J, HILL J y cols: Metergoline blocks the behavioral and neuroendocrine effects of orally administered m-Chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 29:418-426, 1991.

103. PITMAN R: Pierre Janet on obsessive-compulsive disorder (1903). *Arch Gen Psy*, 44:226-232, 1987.
104. PITMAN R, GREEN R, JENIKE M, y cols: Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 144:1166-1171, 1987.
105. RAPOPORT J: Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol*, 5(1):1-22, 1991.
106. RAPAPORT J, RYLAND D, KRIETE M: Drug treatment of canine acra lick. An animall model of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 49(7):517-521, 1992.
107. RASMUSSEN S: Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 141:1283-1285, 1984.
108. RASMUSSEN S, EISEN J: Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psy*, 51(2 suppl):10-14, 1990.
109. RASMUSSEN S, EISEN J: The epidemiology and differentia diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psy*, 53(4 Suppl):4-9, 1992.
110. RASMUSSEN S, GOODMAN W, WOODS S y cols: Effects of yohimbine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology*, 144:1030-1036, 1987.
111. RICCIARDI J, BAER L, JENIKE M y cols: Changes in DSM-III-R axis II diagnoses following treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 149(6):829-831, 1992.
112. SCARONE S, COLOMBO C, LIVIAN S y cols: Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psy Res Neuroimaging*, 45(2):115-121, 1992.
113. STEIN D, HOLLANDER E, ANTHONY D y cols: Serotonergic medications for sexual obsessions, sexual addictions, and paraphilias. *J Clin Psy*, 53(8):267-271, 1992.
114. STEIN D, SHOULBERG K, HOLLANDER E: The neuroethological approach to obsesive-compulsive disorder. *Comprehensy Psy*, 33(4):274-281, 1992.
115. STERNLICHT H: Obsessive-compulsive disorder, fluoxetine, and buspirone. *Am J Psy*, 150(3):526, 1993.
116. SWEDO S, LEONARD H: Trichotollomania. An obsesive-compulsive spectrum disorder? *Psy Clin NA*; 15(4): 777-790, 1992.
117. SWEDO S, LEONARD H, KRUESI M y cols: Cerebrospinal neurochemistry in children and adolescent with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 49(1):29-36, 1992.
118. SWEDO S, RAPOPORT J, LEONARD H y cols: Obsesive-compulsive disorder in children and adolescent. *Arch Gen Psy*, 46:335-341, 1989.
119. THORE P, ASBERG M, BERTELSSON y cols: Clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder, II: biochemical aspects. *Arch Gen Psy*, 37:1289-1294, 1980.
120. VALLEJO A, OLIVARES J, MARCOS T y cols: Clomipramine vs phenelzine in obsessive-compulsive disorder: a controled clinical trial. *Br J PSY*, 161:655-670, 1992.
121. VIIETA E, BERNARDO M: Antidepressant-induced mania in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 149(9):1282, 1992.
122. VITIELLO H, SHIMON H, BEHAR D y cols: Platelet imipramine biding and serotonin uptake in obsessive-compulsive patients. *Acta Psy Scand*, 84:29-32, 1991.
123. WARNEKE L: Intravenous clomipramine therapy in obsesive-compulsive disorder. *Can J Psy*, 34:853-859, 1989.
124. WEISSMAN M: The Epidemiology of anxiety disorders: rates, risks and familiar patterns. *J Clin Res*, (suppl 1): 99-103, 1988.
125. WEIZMAN A, MANDEL A, BARBER Y y cols: Decresed platelet imipramine binding in Tourette Syndrome children with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psy*, 31 705-711, 1992.
126. WINSLOW J, INSEL T: Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: a possible role for serotonin. *J Clin Psy*, 51(8 Suppl):27-31, 1990.
127. ZOHAR J, INSEL T, ZOHAR-KADOUCH'R y cols: Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Effects of chronic cloimipramine treatment. *Arch Gen Psy*, 45:167-172, 1988.
128. ZOHAR J, MUELLER E, INSEL T y cols: Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psy*, 44:946-951, 1987.

**Respuestas de la sección  
AVANCES DE LA PSIQUIATRIA  
Autoevaluación**

1. C
2. E
3. D
4. C
5. E
6. A
7. B
8. D
9. C
10. C
11. B
12. C
13. A
14. C
15. E