

Farmacoterapia de Primera Línea para el TOC: Tratamiento con ISRS



Robert Hudak, M.D.

Profesor Asociado de Psiquiatría
Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh



Psychopharmacology
Institute

Vamos a hablar sobre la farmacoterapia de primera línea para el TOC. Este es un tema muy importante, ya que una de las causas de resistencia al tratamiento que observo es el uso inadecuado de los ISRS como agentes antiobsesivos.

Enfoque Terapéutico del TOC



Los ISRS siguen siendo la elección de primera y segunda línea



La clomipramina es el medicamento alternativo de tercera línea

• Fineberg, N. A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell'Osso, B. M., Albert, U., Geller, D. A., Brakoulias, V., Janardhan Reddy, Y. C., Arumugham, S. S., Shavitt, R. G., Drummond, L., Grancini, B., De Carlo, V., Cinosi, E., Chamberlain, S. R., Ioannidis, K., Rodriguez, C. I., Garg, K., & Menchon, J. M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: A position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 173–193. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000314>

• Pittenger, C., & Bloch, M. H. (2014). Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 37(3), 375–391. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.006>



Psychopharmacology
Institute

Los medicamentos de elección para el TOC son los ISRS, que constituyen tanto la primera como la segunda línea de tratamiento. La clomipramina se considera un medicamento de tercera línea. En casos de intolerancia, efectos secundarios o resistencia al tratamiento, se pueden utilizar otros ISRS. Por eso es fundamental no salir de la clase de los ISRS.

References

- Fineberg, N. A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell'Osso, B. M., Albert, U., Geller, D. A., Brakoulias, V., Janardhan Reddy, Y. C., Arumugham, S. S., Shavitt, R. G., Drummond, L., Grancini, B., De Carlo, V., Cinosi, E., Chamberlain, S. R., Ioannidis, K., Rodriguez, C. I., Garg, K., & Menchon, J. M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: A position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 173–193. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000314>
- Pittenger, C., & Bloch, M. H. (2014). Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 37(3), 375–391. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.006>

Selectividad de los ISRS



Las combinaciones de ISRS más otros mecanismos pierden la selectividad



Mantenerse con medicamentos ISRS puros

• Fineberg, N. A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell'Osso, B. M., Albert, U., Geller, D. A., Brakoulias, V., Janardhan Reddy, Y. C., Arumugham, S. S., Shavitt, R. G., Drummond, L., Grancini, B., De Carlo, V., Cinosi, E., Chamberlain, S. R., Ioannidis, K., Rodriguez, C. I., Garg, K., & Menchon, J. M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: A position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 173–193. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000314>

• Pittenger, C., & Bloch, M. H. (2014). Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 37(3), 375–391. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.006>



Psychopharmacology
Institute

En ocasiones, algunos medicamentos se presentan o comercializan como un ISRS más alguna otra acción adicional. Siempre enseñe que si un medicamento es un ISRS más algo más, ya no es un ISRS, porque ya no es selectivo. Por eso, insisto en que debemos mantenernos dentro de los ISRS.

References

- Fineberg, N. A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell'Osso, B. M., Albert, U., Geller, D. A., Brakoulias, V., Janardhan Reddy, Y. C., Arumugham, S. S., Shavitt, R. G., Drummond, L., Grancini, B., De Carlo, V., Cinosi, E., Chamberlain, S. R., Ioannidis, K., Rodriguez, C. I., Garg, K., & Menchon, J. M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: A position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 173–193. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000314>
- Pittenger, C., & Bloch, M. H. (2014). Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 37(3), 375–391. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.006>

Medicamentos ISRS



Cinco ISRS y clomipramina tienen aprobación de la FDA



No se recomienda el citalopram debido a advertencias

Borue, X., Sharma, M., & Hudak, R. (2015). Biological treatments for obsessive-compulsive and related disorders. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 6, 7-26. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2015.03.003>



Psychopharmacology
Institute

La lista de ISRS aprobados por la FDA para adultos en los Estados Unidos incluye fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina y clomipramina, que es el ATC. Hay dos ISRS que no están aprobados por la FDA para adultos pero que igualmente son eficaces: el escitalopram y el citalopram. Cabe destacar que ya no recomiendo el uso de citalopram debido a una advertencia de recuadro negro que limita la dosis máxima que podemos utilizar.

References

- Borue, X., Sharma, M., & Hudak, R. (2015). Biological treatments for obsessive-compulsive and related disorders. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 6, 7-26. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2015.03.003>

Eficacia del Tratamiento del TOC



Todos los ISRS muestran igual eficacia



La clomipramina podría ser más eficaz

Stein, D. J., Costa, D. L. C., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y. C. J., Shavitt, R. G., & Simpson, H. B. (2019). Obsessive-compulsive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>



Psychopharmacology
Institute

Todos los ISRS se consideran esencialmente equivalentes, independientemente de si cuentan o no con aprobación de la FDA. La clomipramina podría ser algo más eficaz que los ISRS, aunque esto no está demostrado ni confirmado con certeza.

References

- Stein, D. J., Costa, D. L. C., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y. C. J., Shavitt, R. G., & Simpson, H. B. (2019). Obsessive-compulsive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>

Pautas de Tratamiento con ISRS



Los ISRS requieren ensayos terapéuticos adecuados antes de considerarlos resistentes al tratamiento



Evitar la potenciación durante el ensayo terapéutico inicial

• Bloch, M. H., McGuire, J., Landeros-Weisenberger, A., Leckman, J. F., & Pittenger, C. (2010). Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 850–855. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.50>

• Pittenger, C., & Bloch, M. H. (2014). Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 37(3), 375-391. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.006>



Psychopharmacology
Institute

Es importante destacar que, antes de considerar que un paciente es resistente al tratamiento, los ISRS deben recibir un ensayo terapéutico adecuado. La definición de ensayo terapéutico es muy específica: el ISRS debe utilizarse a la dosis máxima, esta dosis máxima debe mantenerse durante un mínimo de 12 a 16 semanas, y generalmente no se recomienda la potenciación durante ese período.

References

- Bloch, M. H., McGuire, J., Landeros-Weisenberger, A., Leckman, J. F., & Pittenger, C. (2010). Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 850–855. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.50>
- Pittenger, C., & Bloch, M. H. (2014). Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 37(3), 375-391. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.006>

Dosificación Basada en Evidencia



Las dosis de ISRS pueden superar las guías de la FDA



Las organizaciones profesionales respaldan dosis más altas

• Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., Christmas, D. M., Davies, S., Fineberg, N., Lidbetter, N., Malizia, A., McCrone, P., Nabarro, D., O'Neill, C., Scott, J., van der Wee, N., & Wittchen, H. U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 403-439. <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>

• Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., Van Ameringen, M., & Swinson, R. P. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 14(Suppl 1), S1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>



Psychopharmacology
Institute

Cabe señalar que estas dosis recomendadas pueden superar las dosis máximas establecidas por la FDA. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, aunque se utilice el ISRS a una dosis máxima por encima de las guías de la FDA, estas dosis están respaldadas por evidencia científica y son consistentes con numerosas guías profesionales publicadas por diversas organizaciones que recomiendan su uso a estas dosis. Y francamente, estas dosis son completamente seguras.

References

- Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., Christmas, D. M., Davies, S., Fineberg, N., Lidbetter, N., Malizia, A., McCrone, P., Nabarro, D., O'Neill, C., Scott, J., van der Wee, N., & Wittchen, H. U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 403-439. <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>
- Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., Van Ameringen, M., & Swinson, R. P. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 14(Suppl 1), S1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>

Pautas de tratamiento con ISRS



Las dosis máximas varían según el medicamento



Se requieren mínimo 12 a 16 semanas para la evaluación

• Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., Christmas, D. M., Davies, S., Fineberg, N., Lidbetter, N., Malizia, A., McCrone, P., Nabarro, D., O'Neill, C., Scott, J., van der Wee, N., & Wittchen, H. U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 403-439. <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>

• Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., Van Ameringen, M., & Swinson, R. P. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 14(Suppl 1), S1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>



Psychopharmacology
Institute

Por ejemplo, con fluoxetina llevamos a los pacientes de manera rutinaria hasta 80 mg, y ocasionalmente hasta 120 mg. Con sertralina, llego hasta 400 mg, y con paroxetina hasta 80 mg. Nuevamente, los pacientes deben mantenerse en esta dosis máxima durante un mínimo de 12 a 16 semanas antes de evaluar la mejoría. Con frecuencia, los pacientes comienzan a notar alguna respuesta entre las 3 y 5 semanas, pero incluso si no es así, se necesitan esas 12 a 16 semanas completas para saber si el medicamento realmente va a funcionar o no.

References

- Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., Christmas, D. M., Davies, S., Fineberg, N., Lidbetter, N., Malizia, A., McCrone, P., Nabarro, D., O'Neill, C., Scott, J., van der Wee, N., & Wittchen, H. U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 403-439. <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>
- Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., Van Ameringen, M., & Swinson, R. P. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 14(Suppl 1), S1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>

Criterios de Selección de ISRS



Las preferencias del paciente y del clínico orientan la elección



La clomipramina se reserva como tratamiento de tercera línea

• Fineberg, N. A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell'Osso, B. M., Albert, U., Geller, D. A., Brakoulias, V., Janardhan Reddy, Y. C., Arumugham, S. S., Shavitt, R. G., Drummond, L., Grancini, B., De Carlo, V., Cinosi, E., Chamberlain, S. R., Ioannidis, K., Rodriguez, C. I., Garg, K., & Menchon, J. M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: A position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 173–193. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000314>

• Stein, D. J., Costa, D. L. C., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y. C. J., Shavitt, R. G., & Simpson, H. B. (2019). Obsessive–compulsive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>



Psychopharmacology
Institute

Al momento de elegir un ISRS, todos se consideran igualmente eficaces, y la selección se basa en la preferencia del paciente, la preferencia del clínico, el perfil de efectos secundarios, la historia clínica del paciente, si algún familiar ha respondido bien a un ISRS en particular, y los factores habituales en este tipo de decisiones. Nuevamente, reservamos la clomipramina como tercera línea debido a sus efectos secundarios típicos de los tricíclicos.

References

- Fineberg, N. A., Hollander, E., Pallanti, S., Walitza, S., Grünblatt, E., Dell'Osso, B. M., Albert, U., Geller, D. A., Brakoulias, V., Janardhan Reddy, Y. C., Arumugham, S. S., Shavitt, R. G., Drummond, L., Grancini, B., De Carlo, V., Cinosi, E., Chamberlain, S. R., Ioannidis, K., Rodriguez, C. I., Garg, K., & Menchon, J. M. (2020). Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: A position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 173–193. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000314>
- Stein, D. J., Costa, D. L. C., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y. C. J., Shavitt, R. G., & Simpson, H. B. (2019). Obsessive–compulsive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>

Puntos Clave

- Los ISRS y la clomipramina son los medicamentos de primera línea
- Rotar entre múltiples ISRS en casos de resistencia al tratamiento
- Los efectos secundarios limitan la clomipramina a una tercera línea



Psychopharmacology
Institute

Los puntos clave son los siguientes: los ISRS y la clomipramina son los medicamentos de primera línea para el TOC. Otras clases de antidepresivos y otros medicamentos son menos eficaces o directamente no son eficaces. Por eso, nos mantenemos con los ISRS incluso en casos de resistencia al tratamiento, rotando a un tercer ISRS, un cuarto, un quinto. Todos los ISRS tienen eficacia equivalente. La clomipramina podría ser superior, pero sus efectos secundarios la limitan a una tercera línea.

Puntos Clave

- Enfoque diferente al del tratamiento de la depresión mayor
- Las dosis pueden superar las guías estándar de prescripción
- Tiempo de respuesta prolongado de hasta cuatro meses



El uso de los ISRS en el TOC es muy diferente al de la depresión mayor. Utilizar un ISRS como agente antiobsesivo es muy distinto a utilizarlo como antidepresivo. Las dosis pueden superar las guías de prescripción de la FDA, pero son eficaces, seguras y están oficialmente recomendadas por numerosas organizaciones profesionales. Además, en algunos pacientes la respuesta terapéutica puede tardar hasta dos a cuatro meses.