

# Estrategias de Potenciación para el TOC Resistente al Tratamiento



**Robert Hudak, M.D.**

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



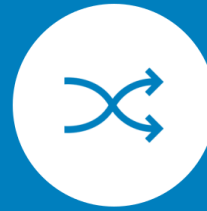
Psychopharmacology  
Institute

Video 5: Estrategias de potenciación para el TOC resistente al tratamiento.

# Marco de Decisión Terapéutica



Potenciación para  
respondedores parciales



Cambio de ISRS para  
respondedores mínimos

• Roh, D., Jang, K. W., & Kim, C. H. (2023). Clinical Advances in Treatment Strategies for Obsessive-compulsive Disorder in Adults. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 21(4), 676–685. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1075>

• 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>



Psychopharmacology  
Institute

Es importante señalar que existe muy poca evidencia que nos oriente sobre cuál es la mejor estrategia: cambiar de ISRS o potenciar el ISRS en pacientes que no responden al tratamiento. Mi criterio general ha sido considerar la potenciación cuando el paciente muestra alguna mejoría con el medicamento inicial, por ejemplo, una reducción mayor al 10% en la Y-BOCS, y considerar el cambio de ISRS cuando el paciente muestra poca o ninguna mejoría con el ISRS inicial, es decir, una respuesta menor al 10%.

## \*References\*

- Roh, D., Jang, K. W., & Kim, C. H. (2023). Clinical Advances in Treatment Strategies for Obsessive-compulsive Disorder in Adults. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 21(4), 676–685. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1075>
- 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>

# Cronograma de la Estrategia de Potenciación



Iniciar la potenciación después de completar el ensayo completo con el ISRS



Suspender o cambiar el medicamento si la respuesta es inadecuada

• 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>

• Kayser, R. R. (2020). Pharmacotherapy for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(5), 19ac13182. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13182>



Psychopharmacology  
Institute

La mayoría de las estrategias de potenciación no se implementan hasta después de haber completado el ensayo completo con el ISRS, y estas estrategias suelen durar solo dos meses. Si el paciente no responde de manera adecuada al ensayo de potenciación, se puede suspender el agente y probar con otro. Es importante tener en cuenta que, cuando prescribo estrategias de potenciación para el TOC, no se trata de medicamentos de por vida. El paciente recibe un ensayo de dos meses. Si funciona, excelente. Si no, lo retiramos y probamos con otra opción.

## \*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>
- Kayser, R. R. (2020). Pharmacotherapy for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(5), 19ac13182. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13182>

# Estrategias de Potenciación con ISRS

- Agregar clomipramina a los ISRS primarios
- Considerar medicamentos glutamatérgicos como la memantina y el riluzol
- Usar los antipsicóticos de segunda generación con precaución

• Paxos, C. (2022). Moving beyond first-line treatment options for OCD. *The Mental Health Clinician*, 12(5), 300–308. <https://doi.org/10.9740/mhc.2022.10.300>

• Veale, D., Miles, S., Smallcombe, N., Ghezai, H., Goldacre, B., & Hodsoll, J. (2014). Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 14, 317. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0317-5>

• Kayser, R. R. (2020). Pharmacotherapy for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(5), 19ac13182. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13182>



Psychopharmacology  
Institute

Las estrategias de potenciación a los ISRS primarios incluyen la adición de clomipramina. También podemos probar medicamentos glutamatérgicos como la memantina o el riluzol. Podemos considerar los antipsicóticos de segunda generación, aunque con una advertencia importante: muchos de ellos también pueden empeorar el TOC, por lo que solo los utilizamos con mucha precaución. Existen algunos agentes serotoninérgicos que no son ISRS, como la bupropión y el ondansetrón, que pueden ensayarse de forma segura.

## \*References\*

- Paxos, C. (2022). Moving beyond first-line treatment options for OCD. *The Mental Health Clinician*, 12(5), 300–308. <https://doi.org/10.9740/mhc.2022.10.300>
- Veale, D., Miles, S., Smallcombe, N., Ghezai, H., Goldacre, B., & Hodsoll, J. (2014). Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 14, 317. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0317-5>
- Kayser, R. R. (2020). Pharmacotherapy for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(5), 19ac13182. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13182>

# Opciones de Tratamiento Alternativas



Los medicamentos de cuarta línea incluyen la lamotrigina



Opciones de rescate disponibles con datos limitados

• Paxos, C. (2022). Moving beyond first-line treatment options for OCD. *The Mental Health Clinician*, 12(5), 300–308. <https://doi.org/10.9740/mhc.2022.10.300>

• Kayser, R. R. (2020). Pharmacotherapy for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(5), 19ac13182. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13182>



Psychopharmacology  
Institute

También existen medicamentos de cuarta línea que pueden utilizarse, como la lamotrigina. Hay estudios en curso con psilocibina, aunque no es algo que recomiende fuera de un entorno de investigación o tratamiento especializado. Existen otras opciones que se han evaluado y que funcionarían más como medicamentos de rescate cuando se han agotado todas las demás alternativas, como el triptófano o los antipsicóticos de primera generación. Hay también otros medicamentos con datos muy limitados que pueden considerarse.

## \*References\*

- Paxos, C. (2022). Moving beyond first-line treatment options for OCD. *The Mental Health Clinician*, 12(5), 300–308. <https://doi.org/10.9740/mhc.2022.10.300>
- Kayser, R. R. (2020). Pharmacotherapy for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(5), 19ac13182. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13182>

# Manejo de la Depresión Comórbida



Los ISRS pueden no tratar el TDM comórbido



Considerar agregar un segundo antidepresivo que no sea un ISRS

Fineberg, N. A., Haddad, P. M., & Carpenter, L. (2012). Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(8), 1173–1191. <https://doi.org/10.1017/S146114571200001X>



Psychopharmacology  
Institute

Es importante señalar que, cuando un paciente tiene un trastorno depresivo mayor comórbido, con frecuencia no responderá adecuadamente a los ISRS que está tomando para el TOC. Por eso, en pacientes con TOC y depresión comórbida, generalmente considero agregar un segundo antidepresivo que no sea un ISRS. Para el TDM, suelo utilizar bupropión o mirtazapina, esta última por su menor perfil de efectos secundarios sexuales. En ocasiones también combino los IRSN con los ISRS. En este esquema, considero al ISRS como el agente antiobsesivo. Si el paciente también tiene TDM, quiero que reciba un antidepresivo adicional, ya que en los pacientes con TOC el ISRS suele actuar principalmente como antiobsesivo y puede no ser suficientemente eficaz como antidepresivo.

## \*References\*

- Fineberg, N. A., Haddad, P. M., & Carpenter, L. (2012). Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(8), 1173–1191. <https://doi.org/10.1017/S146114571200001X>

# Combinaciones de Tratamiento



La combinación de clomipramina y fluvoxamina requiere clínicos con experiencia



La combinación oral imita los beneficios de la formulación intravenosa

• Karameh, W. K., & Khani, M. (2015). Intravenous clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(2), pyv084. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv084>  
• Hardy, N. E., & Walkup, J. T. (2021). Clomipramine in combination with fluvoxamine: A potent medication combination for severe or refractory pediatric OCD. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30(4), 273-277.



Psychopharmacology  
Institute

Un tipo de estrategia de potenciación que debe utilizarse con precaución y por profesionales con experiencia en este campo es la combinación de clomipramina y fluvoxamina. En otros países, aunque no en los Estados Unidos, existe la clomipramina intravenosa, que ha demostrado ser útil en el TOC resistente al tratamiento. La combinación de clomipramina y fluvoxamina se utiliza precisamente para imitar el efecto de la clomipramina intravenosa.

## \*References\*

- Karameh, W. K., & Khani, M. (2015). Intravenous clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(2), pyv084. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv084>
- Hardy, N. E., & Walkup, J. T. (2021). Clomipramine in combination with fluvoxamine: A potent medication combination for severe or refractory pediatric OCD. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30(4), 273-277.

# Simulación de Clomipramina Intravenosa



La fluvoxamina inhibe la conversión de clomipramina mediante la inhibición del citocromo P450 1A2



Proporción objetivo de clomipramina a desmetilclomipramina de 4-5:1

• Karameh, W. K., & Khani, M. (2015). Intravenous clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(2), pyv084. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv084>  
• Hardy, N. E., & Walkup, J. T. (2021). Clomipramine in combination with fluvoxamine: A potent medication combination for severe or refractory pediatric OCD. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30(4), 273-277.



Psychopharmacology  
Institute

Esta estrategia busca replicar el efecto del primer paso hepático. Cuando se administra clomipramina por vía intravenosa, el fármaco no pasa por el hígado y llega directamente al cerebro. La fluvoxamina, al ser un potente inhibidor del citocromo P450 1A2, impide la conversión de la clomipramina, que es un potente agente serotoninérgico, en desmetilclomipramina, su metabolito activo, que es un potente agente noradrenérgico. Al combinar clomipramina y fluvoxamina, logramos imitar el efecto de la clomipramina intravenosa, ya que eludimos el efecto del primer paso hepático. El objetivo del tratamiento es alcanzar una proporción de clomipramina a desmetilclomipramina de al menos 4 o 5 a 1, con un nivel total de clomipramina de 450. Nuevamente, este protocolo debe ser utilizado únicamente por profesionales con experiencia en su aplicación.

## \*References\*

- Karameh, W. K., & Khani, M. (2015). Intravenous clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(2), pyv084. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv084>
- Hardy, N. E., & Walkup, J. T. (2021). Clomipramine in combination with fluvoxamine: A potent medication combination for severe or refractory pediatric OCD. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30(4), 273-277.

## Puntos Clave

- Cambiar de ISRS cuando el tratamiento no es eficaz
- Potenciar la terapia ante una respuesta insuficiente
- Probar un ISRS diferente antes de recurrir a la potenciación



Los puntos clave son los siguientes: si un paciente no responde al ISRS inicial, se debe considerar el cambio de medicamento cuando este no es eficaz. Se debe considerar la potenciación cuando el paciente obtiene alguna respuesta, pero esta se considera insuficiente. Cabe señalar que algunos pacientes no responden al ISRS hasta que se añade un agente de potenciación. Sin embargo, en general recomiendo probar un ISRS diferente antes de recurrir a la potenciación.

## Puntos Clave

- Evaluar la respuesta a la potenciación en un plazo de dos meses
- La clomipramina IV no está disponible en los Estados Unidos
- La combinación clomipramina-fluvoxamina requiere supervisión especializada



Si un paciente no obtiene respuesta en dos meses, se debe suspender el agente de potenciación. Si se está potenciando con un antipsicótico y el paciente no responde en dos meses, mantenerlo en ese antipsicótico solo lo expone a sus efectos adversos sin ningún beneficio. Por lo tanto, se debe retirar. La clomipramina intravenosa es útil con una estrategia de carga en pulsos; sin embargo, no está disponible en los Estados Unidos. En su lugar, podemos utilizar la combinación de clomipramina y fluvoxamina para imitar este efecto, lo cual requiere un seguimiento estrecho por parte de un clínico experimentado, especialmente en pacientes con TOC resistente a los medicamentos.