

Agentes Glutamatérgicos en el Tratamiento del TOC



Robert Hudak, M.D.

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



Psychopharmacology
Institute

Pasemos al video 6: Agentes glutamatérgicos en el tratamiento del TOC.

El glutamato en el TOC



Estudios genéticos revelaron la implicación del glutamato



La neuroimagen confirma evidencia de disfunción glutamatérgica

Coelho, D. R. A., Yang, C., Suriaga, A., et al. (2025). Glutamatergic medications for obsessive-compulsive and related disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 8(1), e2452963. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.52963>



Psychopharmacology
Institute

Los agentes glutamatérgicos han ganado cada vez más protagonismo en las estrategias de tratamiento del TOC. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Las primeras evidencias de que el glutamato podría estar implicado en el TOC provienen de estudios genéticos realizados hace aproximadamente 20 años, que señalaron al transportador SLC1A1. Estudios en animales también han implicado a la proteína sináptica SAPAP3, igualmente relacionada con el glutamato. A esto se suman evidencias secundarias provenientes de neuroimagen y datos neuroquímicos que, en conjunto, respaldan la existencia de una disfunción glutamatérgica en el TOC.

References

- Coelho, D. R. A., Yang, C., Suriaga, A., et al. (2025). Glutamatergic medications for obsessive-compulsive and related disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 8(1), e2452963. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.52963>

Respuesta a la Memantina



Antagonista no competitivo del receptor NMDA para la enfermedad de Alzheimer



Un estudio temprano mostró mejoría en 6 de 14 pacientes

Aboujaoude, E., Barry, J. J., & Gamel, N. (2009). Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(1), 51–55. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318192e9a4>



Psychopharmacology
Institute

Uno de los medicamentos más utilizados en la actualidad es la memantina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Uno de los primeros estudios, una serie de casos con 14 pacientes, mostró que 6 de ellos respondieron al tratamiento. Como pueden observar, los pacientes que respondieron presentaron una reducción considerablemente mayor en la Y-BOCS en comparación con los no respondedores. Esto sugiere que, cuando hay respuesta a la memantina, esta suele ser bastante robusta.

References

- Aboujaoude, E., Barry, J. J., & Gamel, N. (2009). Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(1), 51–55. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318192e9a4>

Resultados del estudio con memantina



Estudio con enmascaramiento simple con 44 pacientes con TOC



La Y-BOCS disminuyó en mayor medida en el grupo de memantina

Stewart, S. E., Jenike, E. A., Hezel, D. M., Stack, D. E., Dodman, N. H., Shuster, L., & Jenike, M. A. (2010). A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(1), 34-39. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181c856de>



Psychopharmacology
Institute

En un estudio con enmascaramiento simple realizado en un programa residencial intensivo del Instituto del TOC, 44 pacientes fueron asignados a dos grupos: 22 recibieron memantina y los demás no. El grupo que recibió memantina mostró una reducción considerablemente mayor en la Y-BOCS. Además, el 35% de los pacientes del grupo de memantina fueron calificados como muy mejorados, frente a solo el 7,1% del grupo control. Aunque la reducción en la Y-BOCS no parece muy grande, la mejoría clínica medida con la CGI fue bastante significativa. Esto es algo que ocurre con frecuencia en el TOC: cambios pequeños en la Y-BOCS pueden traducirse en mejorías clínicas importantes para el paciente.

Referencias

- Stewart, S. E., Jenike, E. A., Hezel, D. M., Stack, D. E., Dodman, N. H., Shuster, L., & Jenike, M. A. (2010). A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(1), 34-39. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181c856de>

Resumen de la Memantina



Eficaz tanto en pacientes resistentes al tratamiento como en pacientes respondedores



Rango de dosificación diaria: 20-40 mg

• Aboujaoude, E., Barry, J. J., & Gamel, N. (2009). Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(1), 51–55. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318192e9a4>

• Stewart, S. E., Jenike, E. A., Hezel, D. M., Stack, D. E., Dodman, N. H., Shuster, L., & Jenike, M. A. (2010). A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(1), 34-39. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181c856de>



Psychopharmacology
Institute

En resumen, la memantina ha demostrado ser eficaz en dos ensayos doble ciego controlados con placebo: uno en pacientes resistentes al tratamiento y otro en pacientes que sí respondían al tratamiento. Por lo tanto, la memantina es eficaz en ambos grupos. La dosis mínima recomendada es de 20 mg diarios, y puede aumentarse hasta 40 mg al día.

References

- Aboujaoude, E., Barry, J. J., & Gamel, N. (2009). Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(1), 51–55. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318192e9a4>
- Stewart, S. E., Jenike, E. A., Hezel, D. M., Stack, D. E., Dodman, N. H., Shuster, L., & Jenike, M. A. (2010). A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(1), 34-39. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181c856de>

Potenciación con Memantina



Actúa específicamente sobre las conductas compulsivas



Primera opción de potenciación tras la clomipramina

Grant, J. E., Chesivoir, E., Valle, S., Ehsan, D., & Chamberlain, S. R. (2023). Double-blind placebo-controlled study of memantine in trichotillomania and skin-picking disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 180(5), 348–356. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220737>



Psychopharmacology
Institute

La memantina puede ser especialmente útil para las compulsiones. Muchos pacientes me refieren que sus obsesiones permanecen igual, pero que ya no sienten el impulso intenso de llevar a cabo las compulsiones. Por esta razón, actualmente es mi primera opción de potenciación fuera de la clomipramina, dado que ofrece una buena respuesta y un perfil de efectos secundarios muy favorable. Presenta menos efectos adversos que los antipsicóticos de segunda generación, aunque la evidencia disponible para la memantina es menor que para estos últimos. Por eso considero que es una mejor opción como agente potenciador de primera o segunda línea.

References

- Grant, J. E., Chesivoir, E., Valle, S., Ehsan, D., & Chamberlain, S. R. (2023). Double-blind placebo-controlled study of memantine in trichotillomania and skin-picking disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 180(5), 348–356. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220737>

Memantina para los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo



La memantina muestra eficacia para los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo



Ventaja del medicamento de prescripción frente a la suplementación con NAC

Grant, J. E., Chesivoir, E., Valle, S., Ehsan, D., & Chamberlain, S. R. (2023). Double-blind placebo-controlled study of memantine in trichotillomania and skin-picking disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 180(5), 348–356. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220737>



Psychopharmacology
Institute

Un ensayo reciente ha demostrado que la memantina es más eficaz que otras opciones para los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo, que incluyen conductas como arrancarse el cabello, pellizcarse la piel u otros comportamientos similares. Prefiero la memantina sobre la NAC para estos casos, ya que al ser un medicamento de prescripción, podemos garantizar mejor la calidad y formulación del producto, a diferencia de lo que ocurre con los suplementos de venta libre.

References

- Grant, J. E., Chesivoir, E., Valle, S., Ehsan, D., & Chamberlain, S. R. (2023). Double-blind placebo-controlled study of memantine in trichotillomania and skin-picking disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 180(5), 348–356. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220737>

Mecanismos del Riluzol



Bloquea los canales de calcio y sodio



Modula la neurotransmisión glutamatérgica

Pittenger, C., Bloch, M. H., Wasylink, S., Billingslea, E., Simpson, R., Jakubovski, E., Kelmendi, B., Sanacora, G., & Coric, V. (2015). Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A pilot randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(8), 1075–1084. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09123>



Psychopharmacology
Institute

Otro agente glutamatérgico con evidencia prometedora en el TOC es el riluzol. Se trata de un bloqueador de los canales de calcio y sodio aprobado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Su mecanismo de acción incluye la inhibición de la liberación sináptica de glutamato y la potenciación de su recaptación por parte de los astrocitos.

References

- Pittenger, C., Bloch, M. H., Wasylink, S., Billingslea, E., Simpson, R., Jakubovski, E., Kelmendi, B., Sanacora, G., & Coric, V. (2015). Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A pilot randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(8), 1075–1084. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09123>

Protocolo de Monitorización Hepática



El riluzol requiere monitorización regular de la función hepática



Monitorizar mensualmente durante los primeros tres meses

Pittenger, C., Bloch, M. H., Wasyluk, S., Billingslea, E., Simpson, R., Jakubovski, E., Kelmendi, B., Sanacora, G., & Coric, V. (2015). Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A pilot randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(8), 1075–1084. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09123>



Psychopharmacology
Institute

Un aspecto importante a considerar con el riluzol es que los pacientes requieren monitorización mensual de sus transaminasas, ya que las enzimas hepáticas suelen elevarse con este medicamento. Es necesario verificar que estos valores regresen a la normalidad con el tiempo. Al parecer, se trata de una elevación transitoria, por lo que se recomienda monitorizar una vez al mes durante los primeros tres meses, luego cada tres meses durante un año y, posteriormente, de forma periódica. En mi práctica, realizo controles mensuales o, como mínimo, cada tres meses hasta que las pruebas de función hepática regresen a su rango basal, y después continúo con seguimiento periódico.

References

- Pittenger, C., Bloch, M. H., Wasyluk, S., Billingslea, E., Simpson, R., Jakubovski, E., Kelmendi, B., Sanacora, G., & Coric, V. (2015). Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A pilot randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(8), 1075–1084. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09123>

Panorama general del riluzol



Eficaz en múltiples tipos de estudios



La edad determina la estrategia de tratamiento óptima

Coelho, D. R. A., Yang, C., Suriaga, A., et al. (2025). Glutamatergic medications for obsessive-compulsive and related disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 8(1), e2452963. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.52963>



Psychopharmacology
Institute

El riluzol ha demostrado ser eficaz tanto en series de casos como en ensayos abiertos, y también mostró efectividad en un ensayo controlado aleatorizado. Un hallazgo interesante fue que, en un subgrupo de pacientes, el medicamento actuó únicamente sobre las obsesiones, mientras que en otro subgrupo no mostró eficacia. Parece ser efectivo también en niños, aunque de manera llamativa, en este grupo etario no fue eficaz como tratamiento complementario, sino únicamente como agente único. En adultos, en cambio, resultó eficaz como potenciador de los ISRS. Además, parece mejorar el estado de ánimo y la ansiedad, además de las obsesiones, y en general es bien tolerado, con excepción de las alteraciones en las pruebas de función hepática.

Referencias

- Coelho, D. R. A., Yang, C., Suriaga, A., et al. (2025). Glutamatergic medications for obsessive-compulsive and related disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 8(1), e2452963. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.52963>

Riluzol: Estudios Abiertos



Ensayo abierto de 12 semanas mostró resultados positivos



Puntuaciones en la Y-BOCS reducidas en más del 35%

Coric, V., Taskiran, S., Pittenger, C., Wasyluk, S., Mathalon, D. H., Valentine, G., Saks, J., Wu, Y. T., Gueorguieva, R., Sanacora, G., Malison, R. T., & Krystal, J. H. (2005). Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biological Psychiatry*, 58(5), 424-428. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.043>



Psychopharmacology
Institute

Existen resultados favorables en ensayos abiertos y series de casos. En un ensayo abierto de 12 semanas con 100 mg diarios, 7 de 13 respondedores recibieron la dosis estándar de 100 mg, y algunos llegaron hasta 200 mg. Estos pacientes lograron una reducción superior al 35% en la Y-BOCS sin efectos adversos significativos.

References

- Coric, V., Taskiran, S., Pittenger, C., Wasyluk, S., Mathalon, D. H., Valentine, G., Saks, J., Wu, Y. T., Gueorguieva, R., Sanacora, G., Malison, R. T., & Krystal, J. H. (2005). Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biological Psychiatry*, 58(5), 424-428. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.043>

Resultados de los Ensayos con Riluzol



El ensayo inicial mostró resultados prometedores



El ensayo controlado no logró replicar los resultados

Grant, P., Lougee, L., Hirschtritt, M., & Swedo, S. E. (2007). An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(6), 761–767. <https://doi.org/10.1089/cap.2007.0021>



Psychopharmacology
Institute

En otro ensayo con riluzol, 4 de 6 respondedores con 100 mg diarios mostraron una reducción superior al 39% en la Y-BOCS, lo cual representa una mejoría significativa. Sin embargo, en el ensayo de seguimiento doble ciego y aleatorizado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

References

- Grant, P., Lougee, L., Hirschtritt, M., & Swedo, S. E. (2007). An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(6), 761–767. <https://doi.org/10.1089/cap.2007.0021>

Hallazgos del estudio con riluzol



Muestra pediátrica amplia resistente al tratamiento



Ambos grupos mostraron mejoría sintomática

Grant, P. J., Joseph, L. A., Farmer, C. A., Luckenbaugh, D. A., Lougee, L. C., Zarate, C. A., Jr, & Swedo, S. E. (2014). 12-week, placebo-controlled trial of add-on riluzole in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(6), 1453–1459. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.343>



Psychopharmacology
Institute

En un estudio realizado en niños resistentes al tratamiento, con una muestra considerable en la que 17 presentaban autismo como comorbilidad, el 85% completó el ensayo. En el grupo que recibió riluzol, la Y-BOCS disminuyó de 27 a poco menos de 22, mientras que en el grupo placebo bajó de 29 a 22,5, lo que representa una reducción bastante significativa incluso en el grupo placebo. El número de respondedores fue similar en ambos grupos. Lo más relevante de este estudio es que los agentes glutamatérgicos no actúan de la misma manera en niños que en adultos, y los datos en su conjunto parecen ser algo más consistentes en la población adulta.

References

- Grant, P. J., Joseph, L. A., Farmer, C. A., Luckenbaugh, D. A., Lougee, L. C., Zarate, C. A., Jr, & Swedo, S. E. (2014). 12-week, placebo-controlled trial of add-on riluzole in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(6), 1453–1459. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.343>

Descripción General de la N-Acetilcisteína



Derivado de aminoácidos que modula la transmisión glutamatérgica



Resultados mixtos o negativos como potenciador en el TOC

Costa, D. L. C., Diniz, J. B., Requena, G., Joaquim, M. A., Pittenger, C., Bloch, M. H., Miguel, E. C., & Shavitt, R. G. (2017). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(7), e766–e773. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11101>



Psychopharmacology
Institute

Hablemos ahora de la N-acetilcisteína, un derivado de aminoácidos que modula la transmisión glutamatérgica. Es un medicamento conocido por todos desde la residencia, principalmente en su forma inhalada para el tratamiento de la sobredosis de acetaminofén. Es importante destacar que los ensayos controlados aleatorizados han arrojado resultados mixtos o negativos cuando se utiliza como potenciador en el TOC.

References

- Costa, D. L. C., Diniz, J. B., Requena, G., Joaquim, M. A., Pittenger, C., Bloch, M. H., Miguel, E. C., & Shavitt, R. G. (2017). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(7), e766–e773. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11101>

Consideraciones sobre el Tratamiento con NAC



Eficaz para los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo



Memantina preferida sobre la NAC para los BFRB

Costa, D. L. C., Diniz, J. B., Requena, G., Joaquim, M. A., Pittenger, C., Bloch, M. H., Miguel, E. C., & Shavitt, R. G. (2017). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(7), e766–e773. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11101>



Psychopharmacology
Institute

La N-acetilcisteína ha demostrado ser eficaz en los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo, por lo que puede utilizarse para esta indicación. Sin embargo, en este momento no la recomendamos para el TOC. Actualmente, prefiero la memantina sobre la NAC para los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo, principalmente porque al ser un medicamento de prescripción, podemos tener mayor certeza sobre su formulación y calidad.

References

- Costa, D. L. C., Diniz, J. B., Requena, G., Joaquim, M. A., Pittenger, C., Bloch, M. H., Miguel, E. C., & Shavitt, R. G. (2017). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(7), e766–e773. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11101>

Descripción General de la D-Cicloserina



Desarrollada originalmente como medicamento antituberculoso



Los efectos secundarios incluyen molestias gastrointestinales y ansiedad

Kvale, G., Hansen, B., Hagen, K., Abramowitz, J. S., Børtveit, T., Craske, M. G., Franklin, M. E., Haseth, S., Himle, J. A., Hystad, S., Kristensen, U. B., Launes, G., Lund, A., Solem, S., & Öst, L. G. (2020). Effect of D-cycloserine on the effect of concentrated exposure and response prevention in difficult-to-treat obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(8), e2013249. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13249>



Psychopharmacology
Institute

Existe otro agente glutamatérgico llamado D-cicloserina, originalmente utilizado como medicamento antituberculoso, que podría acelerar el aprendizaje de extinción. En general, es bien tolerado y sus principales efectos secundarios son molestias gastrointestinales, mareos y ansiedad.

References

- Kvale, G., Hansen, B., Hagen, K., Abramowitz, J. S., Børtveit, T., Craske, M. G., Franklin, M. E., Haseth, S., Himle, J. A., Hystad, S., Kristensen, U. B., Launes, G., Lund, A., Solem, S., & Öst, L. G. (2020). Effect of D-cycloserine on the effect of concentrated exposure and response prevention in difficult-to-treat obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(8), e2013249. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13249>

Estudios con D-Cicloserina



Estudio del 2020 evaluó dosis de 100 mg y 250 mg



No se observaron diferencias en comparación con el placebo

Kvale, G., Hansen, B., Hagen, K., Abramowitz, J. S., Børtveit, T., Craske, M. G., Franklin, M. E., Haseth, S., Himle, J. A., Hystad, S., Kristensen, U. B., Launes, G., Lund, A., Solem, S., & Öst, L. G. (2020). Effect of D-cycloserine on the effect of concentrated exposure and response prevention in difficult-to-treat obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(8), e2013249. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13249>



Psychopharmacology
Institute

Se han realizado varios estudios con D-cicloserina. En un estudio del año 2020, se administraron dosis de 100 o 250 mg al mediodía durante una sesión intensiva de EPR de cuatro días. No se observaron diferencias con respecto al placebo, probablemente porque la intensidad de la sesión de EPR superó el efecto de la D-cicloserina.

References

- Kvale, G., Hansen, B., Hagen, K., Abramowitz, J. S., Børtveit, T., Craske, M. G., Franklin, M. E., Haseth, S., Himle, J. A., Hystad, S., Kristensen, U. B., Launes, G., Lund, A., Solem, S., & Öst, L. G. (2020). Effect of D-cycloserine on the effect of concentrated exposure and response prevention in difficult-to-treat obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(8), e2013249. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13249>

Investigación sobre la D-Cicloserina



Ventaja inicial cuando se administra durante la EPR



No existe un momento ni una dosificación estandarizados

• Kvale, G., Hansen, B., Hagen, K., Abramowitz, J. S., Børtveit, T., Craske, M. G., Franklin, M. E., Haseth, S., Himle, J. A., Hystad, S., Kristensen, U. B., Launes, G., Lund, A., Solem, S., & Öst, L. G. (2020). Effect of D-cycloserine on the effect of concentrated exposure and response prevention in difficult-to-treat obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(8), e2013249. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13249>

• Andersson, E., Hedman, E., Enander, J., et al. (2015). d-Cycloserine vs placebo as adjunct to cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder and interaction with antidepressants: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 659-667. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0546>



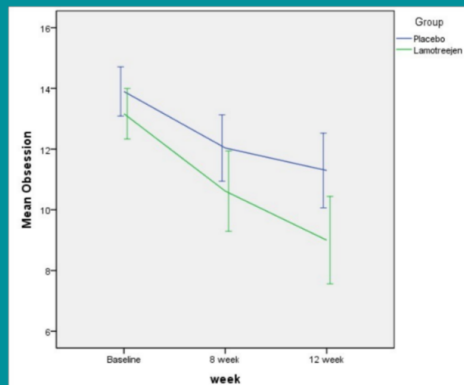
Psychopharmacology
Institute

Se han llevado a cabo numerosos protocolos con D-cicloserina. Algunos estudios han mostrado ventajas cuando se administra antes o durante el tratamiento, logrando una respuesta más rápida a la EPR. Sin embargo, esta ventaja desaparece con el tratamiento adicional. En el mejor de los casos, la D-cicloserina parece facilitar la respuesta inicial a la EPR, pero el resultado final no difiere del de los pacientes que no la reciben. Actualmente, no existe un protocolo estándar de dosificación ni de momento de administración para la D-cicloserina. Por esta razón, no está lista para su uso clínico habitual y debería reservarse exclusivamente para estudios de investigación, siendo además menos accesible en la población pediátrica.

References

- Kvale, G., Hansen, B., Hagen, K., Abramowitz, J. S., Børtveit, T., Craske, M. G., Franklin, M. E., Haseth, S., Himle, J. A., Hystad, S., Kristensen, U. B., Launes, G., Lund, A., Solem, S., & Öst, L. G. (2020). Effect of D-cycloserine on the effect of concentrated exposure and response prevention in difficult-to-treat obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(8), e2013249. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13249>
- Andersson, E., Hedman, E., Enander, J., et al. (2015). d-Cycloserine vs placebo as adjunct to cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder and interaction with antidepressants: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 659-667. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0546>

Datos Clínicos de la Lamotrigina



Khalkhali, M., Aram, S., Zarrabi, H., Kafie, M., & Heidarzadeh, A. (2016). Lamotrigine augmentation versus placebo in serotonin reuptake inhibitors-resistant obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Iranian Journal of Psychiatry*, 11(2), 104–114.



Psychopharmacology
Institute

Otro agente glutamatérgico que ha mostrado datos prometedores es la lamotrigina, un anticonvulsivante con propiedades antiglutamatérgicas. Un ensayo doble ciego y aleatorizado demostró mejoría significativa, con una reducción estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo, con un valor de p de 0,015.

References

- Khalkhali, M., Aram, S., Zarrabi, H., Kafie, M., & Heidarzadeh, A. (2016). Lamotrigine augmentation versus placebo in serotonin reuptake inhibitors-resistant obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Iranian Journal of Psychiatry*, 11(2), 104–114.

Lamotrigina: Resultados Prometedores



El ensayo clínico aleatorizado doble ciego mostró una mejoría clínica significativa



Los pacientes con trastorno esquizoafectivo podrían mostrar una mejoría aún mayor

• Bruno, A., Micò, U., Pandolfo, G., Mallamace, D., Abenavoli, E., Di Nardo, F., D'Arrigo, C., Spina, E., Zoccali, R. A., & Muscatello, M. R. (2012). Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 26(11), 1456–1462. <https://doi.org/10.1177/0269881111431751>

• Poyurovsky, M., Glick, I., & Koran, L. (2008). Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. *Journal of Psychopharmacology*, 24(6), 861-866. <https://doi.org/10.1177/0269881108099215>



Psychopharmacology
Institute

Otro ensayo doble ciego y aleatorizado con 33 participantes que completaron el estudio mostró una mejoría clínica global significativa en el grupo activo. Los pacientes con trastorno esquizoafectivo como comorbilidad podrían mostrar una mejoría aún mayor, aunque por el momento se necesitan más estudios al respecto.

References

- Bruno, A., Micò, U., Pandolfo, G., Mallamace, D., Abenavoli, E., Di Nardo, F., D'Arrigo, C., Spina, E., Zoccali, R. A., & Muscatello, M. R. (2012). Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 26(11), 1456–1462. <https://doi.org/10.1177/0269881111431751>
- Poyurovsky, M., Glick, I., & Koran, L. (2008). Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. *Journal of Psychopharmacology*, 24(6), 861-866. <https://doi.org/10.1177/0269881108099215>

Potenciación con Lamotrigina



Considerar en caso de trastorno bipolar o esquizofrenia comórbidos

Pittenger, C., Brennan, B. P., Koran, L., Mathews, C. A., Nestadt, G., Pato, M., Phillips, K. A., Rodriguez, C. I., Simpson, H. B., Skapinakis, P., Stein, D. J., & Storch, E. A. (2021). Specialty knowledge and competency standards for pharmacotherapy for adult obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 300, 113853. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113853>



Psychopharmacology
Institute

Hasta ahora solo contamos con estos dos estudios pequeños con lamotrigina. Los datos sugieren que podría ser eficaz como potenciador del ISRS, y parece ser particularmente útil en pacientes con trastornos del estado de ánimo o psicóticos como comorbilidades. Por eso, generalmente considero la potenciación con lamotrigina cuando mis pacientes presentan trastorno bipolar o esquizofrenia como comorbilidad.

References

- Pittenger, C., Brennan, B. P., Koran, L., Mathews, C. A., Nestadt, G., Pato, M., Phillips, K. A., Rodriguez, C. I., Simpson, H. B., Skapinakis, P., Stein, D. J., & Storch, E. A. (2021). Specialty knowledge and competency standards for pharmacotherapy for adult obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 300, 113853. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113853>

Panorama general de la ketamina



La ketamina demuestra propiedades antiobsesivas



Los estudios iniciales desencadenaron ideación suicida

Rodriguez, C. I., Kegeles, L. S., Levinson, A., Feng, T., Marcus, S. M., Vermes, D., Flood, P., & Simpson, H. B. (2013). Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*, 38(12), 2475–2483. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.150>



Psychopharmacology
Institute

También se han estudiado otros agentes glutamatérgicos, como la ketamina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA. La ketamina parece tener un efecto antiobsesivo robusto, aunque bastante transitorio, similar a su efecto antidepresivo. Existe algún beneficio posible en pacientes que no reciben medicación, pero en pacientes que ya están tomando ISRS, el beneficio parece ser mínimo. Además, en los estudios iniciales, desencadenó ideación suicida en algunos pacientes.

References

- Rodriguez, C. I., Kegeles, L. S., Levinson, A., Feng, T., Marcus, S. M., Vermes, D., Flood, P., & Simpson, H. B. (2013). Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*, 38(12), 2475–2483. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.150>

Limitaciones de la Eskétamina



Los datos disponibles para la eskétamina son limitados

Martinotti, G., Chiappini, S., Pettorruso, M., Mosca, A., Miuli, A., Di Carlo, F., D'Andrea, G., Colavecchio, R., Di Muzio, I., Sensi, S. L., & Di Giannantonio, M. (2021). Therapeutic potentials of ketamine and esketamine in obsessive-compulsive disorder (OCD), substance use disorders (SUD) and eating disorders (ED): A review of the current literature. *Brain Sciences*, 11(7), 856. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070856>



Psychopharmacology
Institute

Cabe señalar que los datos disponibles para la eskétamina, la versión que puede administrarse en consultorio, también son muy limitados. Por estas razones, en este momento no recomendamos el uso de ketamina fuera de entornos de investigación.

References

- Martinotti, G., Chiappini, S., Pettorruso, M., Mosca, A., Miuli, A., Di Carlo, F., D'Andrea, G., Colavecchio, R., Di Muzio, I., Sensi, S. L., & Di Giannantonio, M. (2021). Therapeutic potentials of ketamine and esketamine in obsessive-compulsive disorder (OCD), substance use disorders (SUD) and eating disorders (ED): A review of the current literature. *Brain Sciences*, 11(7), 856. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070856>

Estudios sobre el Topiramato



Resultados mixtos en ensayos controlados aleatorizados



El perfil de efectos secundarios limita su uso

Mowla, A., Khajeian, A. M., Sahraian, A., Chohedri, A. H., & Kashkoli, F. (2010). Topiramate augmentation in resistant OCD: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *CNS Spectrums*, 15(11), 613–617. <https://doi.org/10.1017/S1092852912000065>



Psychopharmacology
Institute

Quisiera mencionar otros agentes glutamatérgicos que han sido estudiados. El topiramato fue evaluado en un pequeño ensayo controlado aleatorizado que mostró una reducción en la Y-BOCS, pero un segundo estudio no encontró mejoría estadísticamente significativa. Debido a su perfil de efectos secundarios, el topiramato generalmente no se utiliza ni se recomienda para el TOC.

References

- Mowla, A., Khajeian, A. M., Sahraian, A., Chohedri, A. H., & Kashkoli, F. (2010). Topiramate augmentation in resistant OCD: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *CNS Spectrums*, 15(11), 613–617. <https://doi.org/10.1017/S1092852912000065>

Medicamentos Glutamatérgicos Adicionales



La pregabalina cuenta con evidencia limitada disponible



La gabapentina no se recomienda para el TOC

• 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>

• Farnia, V., Gharehbaghi, H., Alikhani, M., Almasi, A., Golshani, S., Tatari, F., Davarinejad, O., Salemi, S., Sadeghi Bahmani, D., Holsboer-Trachsler, E., & Brand, S. (2018). Efficacy and tolerability of adjunctive gabapentin and memantine in obsessive compulsive disorder: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 104, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.008>



Psychopharmacology
Institute

La pregabalina fue evaluada únicamente en series de casos y estudios abiertos, con datos muy limitados que no permiten recomendarla como agente glutamatérgico para el TOC. En cuanto a la gabapentina, existe un estudio con resultado negativo en TOC. Lamentablemente, observo que la gabapentina se utiliza con bastante frecuencia a pesar de que no hay evidencia que la respalde e incluso existe un estudio con resultado negativo en esta indicación. Por lo tanto, no se recomienda para el tratamiento del TOC.

References

- 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>
- Farnia, V., Gharehbaghi, H., Alikhani, M., Almasi, A., Golshani, S., Tatari, F., Davarinejad, O., Salemi, S., Sadeghi Bahmani, D., Holsboer-Trachsler, E., & Brand, S. (2018). Efficacy and tolerability of adjunctive gabapentin and memantine in obsessive compulsive disorder: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 104, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.008>

Puntos Clave

- Se necesitan más ensayos controlados aleatorizados
- El análisis riesgo-beneficio favorece a los agentes glutamatérgicos sobre los antipsicóticos
- Los resultados en adultos y en población pediátrica difieren significativamente



En resumen, los agentes glutamatérgicos necesitan más ensayos controlados aleatorizados para contar con mayor evidencia. Esto no significa necesariamente que no sean eficaces, sino que la investigación en esta área aún es insuficiente. Considero que el análisis riesgo-beneficio favorece a los agentes glutamatérgicos sobre los antipsicóticos. Es importante destacar que la evidencia en niños y adultos para esta clase de medicamentos es muy diferente, con resultados que varían considerablemente entre ambas poblaciones.

Puntos Clave

- La memantina y el riluzol son las opciones estándar
- La lamotrigina muestra evidencia creciente para las comorbilidades
- La NAC es útil para los CRCC pero no es eficaz como potenciador en el TOC



La memantina y el riluzol son los agentes glutamatérgicos más utilizados en la práctica clínica. La evidencia para la lamotrigina es cada vez mayor, especialmente en pacientes con trastornos del estado de ánimo o psicóticos como comorbilidades. Medicamentos como la ketamina y la D-cicloserina no deben utilizarse fuera de entornos de investigación. Si bien la NAC puede ser útil en los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo, no lo es como potenciador en el TOC. La memantina puede preferirse sobre la NAC para los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo, principalmente por su condición de medicamento de prescripción. Muchas gracias.