

# Avances en el tratamiento farmacológico del trastorno obsesivo-compulsivo.

Advances in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder.

Johann M. Vega-Dienstmaier <sup>1,a; 2,b</sup>

## RESUMEN

Los antidepresivos serotoninérgicos, la farmacoterapia de primera línea para el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), producen una respuesta clínica favorable en 40-60% de los pacientes. Los medicamentos con eficacia en el tratamiento del TOC, según los diversos mecanismos de acción, son: 1) sustancias que influyen sobre la serotonina: antidepresivos serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y clomipramina), bloqueadores de los receptores 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrón y granisetron) y antagonistas 5-HT<sub>1A</sub> (pindolol); 2) antipsicóticos: aripiprazol, risperidona y haloperidol; 3) anticonvulsivantes / estabilizadores del ánimo: lamotrigina; 4) fármacos relacionados con la función glutamatérgica: memantina, N-acetilcisteína y ketamina; 5) anti-inflamatorios: celecoxib; 6) opiáceos: morfina; 7) fármacos que aumentan la función colinérgica; y 8) anti-andrógenos. Es de esperarse que en el futuro crezca el repertorio de alternativas farmacológicas para el tratamiento de esta entidad clínica.

**PALABRAS CLAVE:** Trastorno obsesivo-compulsivo, tratamiento farmacológico, agentes serotoninérgicos, antipsicóticos, función glutamatérgica.

## SUMMARY

Serotonergic antidepressants, the first line of pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder (OCD), induce a favorable clinical response in 40-60% of patients. Drugs that have shown efficacy for OCD treatment, on the basis of different mechanisms of action, are: 1) substance that work on serotonin: serotonergic antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors and clomipramine), 5-HT<sub>3</sub> receptor blockers (ondansetron and granisetron), and 5-HT<sub>1A</sub> antagonists (pindolol); 2) antipsychotic drugs: aripiprazole, risperidone and haloperidol; 3) anticonvulsant drugs / mood stabilizers: lamotrigine; 4) glutamatergic function-related drugs: memantine, N-acetylcysteine and ketamine; 5) anti-inflammatory drugs: celecoxib; 6) opioid drugs: morphine; 7) drugs that increase cholinergic function; 8) anti-androgen drugs. The repertoire of pharmacological alternatives for the treatment of OCD is expected to grow in the future.

**KEYWORDS:** Obsessive-compulsive disorder, drug therapy, serotonergic agents, antipsychotics, glutamatergic function.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Servicio de Neuro-Psiquiatría, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Profesor asociado.

<sup>b</sup> Médico-psiquiatra.

## INTRODUCCIÓN

Los antidepresivos serotoninérgicos son el tratamiento farmacológico usual del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), sin embargo, sólo producen respuesta satisfactoria en un 40-60% de los pacientes (1), por lo que es importante conocer todas las alternativas para el manejo de esta entidad clínica.

Los tipos de fármacos que se han estudiado en el tratamiento del TOC son diversos. Entre ellos tenemos sustancias que influyen sobre la función serotoninérgica, antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, medicamentos que actúan sobre receptores del glutamato, opiáceos, anti-inflamatorios, sustancias con acción colinérgica y antiandrógenos.

### Sustancias que influyen sobre la función serotoninérgica

Dentro de este grupo tenemos los antidepresivos serotoninérgicos, los bloqueadores de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y el triptófano.

*Los antidepresivos serotoninérgicos:* Los estudios de eficacia sugieren que para que un antidepresivo sea útil en el tratamiento del TOC necesita tener efecto serotoninérgico. Los medicamentos más recomendados y con mayor sustento científico para la farmacoterapia del TOC son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la clomipramina (2,3) que actúan principalmente aumentando la transmisión serotoninérgica; por otro lado, no se ha demostrado eficacia de los antidepresivos sin efecto serotoninérgico importante como la desipramina (4), la nortriptilina (5) y el bupropion (6). Asimismo, otros antidepresivos, que aunque tienen algún efecto serotoninérgico además poseen otros mecanismos de acción, no tienen evidencia sólida respecto a su eficacia en el TOC. Por ejemplo, la duloxetina (un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, IRSN) podría ser útil en el TOC según un estudio abierto (7) y una serie de casos (8); y la venlafaxina (2,9) (IRSN) y la fenelzina (un IMAO) (2,3) tienen evidencia contradictoria. Aunque existe una tendencia de la clomipramina a bajar más los síntomas obsesivo-compulsivos que los ISRS, esta diferencia no es significativa (9), y como los ISRS tienen menos efectos adversos se prefiere empezar con alguno de ellos en vez de clomipramina. Por último, la clomipramina endovenosa (EV) ha mostrado eficacia para el TOC resistente en estudios

controlados (10,11) y en estudios abiertos (12), de forma similar el citalopram EV parece ser útil según un estudio abierto (13).

*Bloqueadores 5-HT<sub>3</sub>:* Respecto a los bloqueadores de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, el ondansetrón (14,15) y el granisetron (16) han mostrado eficacia en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (EADCCP) al agregarse a un ISRS para el tratamiento del TOC. El ondansetrón parece ser útil para potenciar el tratamiento de pacientes con TOC resistente a ISRS y antipsicóticos según un estudio no controlado (17). Asimismo, un estudio abierto sugiere que el ondansetrón como monoterapia (18) puede disminuir síntomas del TOC. Finalmente, un fármaco que tiene efecto bloqueador 5-HT<sub>3</sub> y aumenta la transmisión serotoninérgica es el antidepresivo mirtazapina. En un estudio se administró mirtazapina a pacientes con TOC, quienes mejoraron pasaron a una fase de doble-cego en la que se encontró que la continuación de mirtazapina era significativamente mejor que el placebo (19); y en otra investigación, la combinación de citalopram y mirtazapina produjo una respuesta más temprana en comparación con citalopram y placebo (20).

*Antagonistas 5-HT<sub>1A</sub>:* Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> tienen una función regulatoria de la liberación de serotonina, por lo que su inhibición aumenta la descarga serotoninérgica. Hay evidencia de que algunas sustancias antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> podrían tener efecto anti-obsesivo, tal es el caso del beta-bloqueador pindolol, de acuerdo a un meta-análisis (21), y del alucinógeno psilocibina, según un estudio con 9 pacientes (22) y un reporte de caso (23).

*Triptófano:* Hay indicios de que agregar triptófano a pacientes que no han respondido a clomipramina (24) o a aquellos que no han respondido a ISRS más pindolol (25), puede mejorar su sintomatología obsesivo-compulsiva.

### Antipsicóticos

Se han realizado estudios de los antipsicóticos como coadyuvantes de los ISRS para el TOC resistente; revisiones sistemáticas de estos estudios indican eficacia del aripiprazol (26), la risperidona (26,27) y el haloperidol (27); pero no muestran evidencia clara para la olanzapina (26,27) ni para la quetiapina (26,27). Asimismo, se ha encontrado que el subgrupo de pacientes con TOC que tienen comorbilidad con tics tienen una particular mejor respuesta a la potenciación

con antipsicóticos (27). Finalmente, se recomienda esperar al menos 3 meses de tratamiento con ISRS a dosis máximas tolerables para el paciente antes de agregar el antipsicótico (27).

Por otra parte, según estudios no controlados, el amisulpride puede ser útil para potenciar el tratamiento del TOC resistente a ISRS (28,29) y un estudio piloto controlado con placebo mostró una tendencia no significativa a favor de la paliperidona como coadyuvante en el tratamiento de TOC resistente a ISRS (30). Por último, hay reportes de casos (31,32) y un estudio no controlado (33) que sugieren utilidad de la ziprasidona en TOC resistente.

### **Benzodiazepinas**

Respecto a las benzodiazepinas, estudios doble ciego controlados con placebo no evidencian eficacia del clonazepam en el tratamiento del TOC ya sea como monoterapia (34) o como coadyuvante de la sertralina (35).

### **Anticonvulsivantes / estabilizadores**

La lamotrigina ha mostrado eficacia al agregarse a un ISRS en pacientes resistentes de acuerdo a dos EADCCP (36,37), a un trabajo retrospectivo (38) y a reportes de casos (39,40). Asimismo, la adición de pregabalina es útil en pacientes con TOC resistente a la combinación de ISRS y antipsicóticos atípicos de acuerdo a un estudio abierto (41). Respecto a la gabapentina, la adición de este medicamento a la fluoxetina puede adelantar la respuesta al tratamiento en comparación con la fluoxetina sola, sin embargo, a partir de las 4 semanas ya no hay diferencia significativa entre los grupos (42). Por otra parte, los EADCCP realizados con topiramato muestran resultados contradictorios: dos de ellos sugieren eficacia como coadyuvante en TOC resistente (43,44); mientras que uno de ellos no lo hace (45).

Finalmente, en relación al litio, un estudio controlado con placebo encontró que agregar este elemento era ineficaz en el tratamiento del TOC resistente a fluoxetina (46). Tampoco se encontró mejoría importante en un grupo de pacientes con respuesta parcial a clomipramina a quienes se les adicionó litio o triyodotironina (47).

### **Fármacos relacionados a la función glutamatérgica**

En la sección anterior ya hemos hablado de la lamotrigina, la pregabalina, el topiramato y la gabapentina que son anticonvulsivantes que tienen que ver con la función glutamatérgica.

La memantina, un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), en EADCCP ha mostrado eficacia en el tratamiento del TOC al agregarse a fluoxetina (48) o a clomipramina/ISRS (49).

La ketamina, otro antagonista no competitivo de los receptores NMDA, administrada vía EV reduce significativamente los síntomas obsesivo-compulsivos en ausencia de ISRS, de acuerdo a un estudio controlado con placebo; la mejoría ocurre en minutos y se mantiene al menos 1 semana luego de la infusión (50). Asimismo, un reporte de caso sugiere que la ketamina es útil en TOC refractario y produce un efecto máximo a partir de los 30 min de iniciada la infusión (51).

Dos EADCCP muestran que la N-acetilcisteína (NAC), un modulador del glutamato, es eficaz cuando se agrega al tratamiento con ISRS. En uno de ellos la combinación de fluoxetina más NAC fue más eficaz que la de fluoxetina y placebo en disminuir la sintomatología de pacientes con TOC moderado a severo (52); en el otro estudio, el agregar la NAC al farmacoterapia con ISRS resultó significativamente mejor que adicionar placebo en pacientes con TOC resistente (53). Asimismo, una revisión sistemática sostiene que la NAC reduce la severidad de los síntomas del TOC y trastornos relacionados con un buen perfil de tolerabilidad y mínimos efectos adversos (54). Sin embargo, otro EADCCP no indica resultados concluyentes (55).

Aunque un estudio abierto no encontró beneficio de agregar minociclina (un antibiótico que actúa sobre receptores NMDA) a pacientes que no respondieron a ISRS (56), otro EADCCP mostró eficacia de combinar minociclina con fluoxetina en el tratamiento de pacientes con TOC (57).

Por último, algunas investigaciones abiertas sugirieron que el riluzol, un modulador del glutamato, podría mejorar el TOC resistente en pacientes adultos (58) y menores de edad (59); sin embargo, los resultados de posteriores estudios controlados con placebo son dudosos en adultos (60) y negativos en niños (61).

**Tabla 1.** Nivel de evidencia de eficacia de los medicamentos para el tratamiento del TOC.

Medicamentos	Dosis utilizada	Mecanismo de acción	Nivel de evidencia
ISRS	Hacia el límite superior del rango terapéutico	5-HT	Meta-análisis
Clomipramina VO	75-300 mg/d	5-HT	Meta-análisis
Aripiprazol	10-15 mg/d	Antipsicótico	Meta-análisis*
Risperidona	0,5-6 mg/d	Antipsicótico	Meta-análisis*
Haloperidol	6,2 +/-3,0 mg/d	Antipsicótico	Meta-análisis*
Pindolol	5-10 mg/d	5-HT	Meta-análisis
Lamotrigina	100 mg/d	Anticonvulsivante	EADCCP*
Memantina	10-20 mg/d	Glu	EADCCP*
N-acetilcisteína	2000-3000 mg/d	Glu	EADCCP*
Morfina	30 mg 1 vez / semana	Opioide	EADCCP*
Ondansetrón	4-8 mg/d	5-HT	EADCCP, estudio no controlado*
Granisetron	1 mg c/12h	5-HT	EADCCP
Celecoxib	400 mg/d	Anti-inflamatorio	EADCCP
Minociclina	100 mg c/12h	Glu	EADCCP
Clomipramina EV	50-225 mg/d	5-HT	Estudios controlados*
Ketamina EV	0,5 mg/kg	Glu	Estudio controlado, reporte de caso*
Mirtazapina	30-60 mg/d	5-HT	Estudios controlados
Amisulpride	200 mg/d	Antipsicótico	Estudios no controlados*
Triptófano	3-9 g/d	5-HT	Estudios no controlados*
Citalopram EV	40-80 mg/d	5-HT	Estudio no controlado*
Pregabalina	225-675 mg/d	Anticonvulsivante	Estudio no controlado*
Ziprasidona	60-80 mg/d	Antipsicótico	Estudio no controlado*
Triptorelina	3,75 mg IM / mes	Anti-andrógeno	Estudio no controlado*
Duloxetina	30-120 mg/d	5-HT / NA	Estudios no controlados, serie de casos*
Psilocibina	25-300 ug/kg	5-HT	Estudio no controlado
Donepezilo	10 mg/d	ACh	Serie de casos*
Nicotina	5-10 mg/16h (TD) 4 mg/d (GM)	Ach	Reportes de casos*
Acetato de ciproterona	50-100 mg/d	Anti-andrógeno	Reportes de casos
Tramadol	100-400 mg/d	Opioide	Reporte de caso

\* Evaluado en casos resistentes.

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; 5-HT: mecanismo relacionado con la serotonina; NA: mecanismo noradrenérgico; Glu: mecanismo relacionado al glutamato; ACh: mecanismo colinérgico; EADCCP: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo; TD: transdérmica; GM: goma de mascar.

### Anti-inflamatorios

Dos EADCCP indican utilidad de celecoxib para el tratamiento del TOC al ser combinado con fluoxetina (62) y con fluvoxamina (63).

### Opiáceos

Un EADCCP indica que una dosis semanal de morfina oral reduce los síntomas en pacientes con TOC resistente (64). Además, se ha reportado el caso de una paciente que mejoró sus síntomas obsesivo-compulsivos en 24 horas con el uso de tramadol (65), un agonista opioide débil e inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (66).

Por el contrario, la adición del antagonista opioide naltrexona no demostró eficacia para disminuir síntomas obsesivo-compulsivos en pacientes que no habían respondido a ISRS o clomipramina en un pequeño estudio controlado con placebo (67).

### Aumento de función colinérgica

En una serie de casos, agregar donepezilo, un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, mejoró a los pacientes con TOC resistente (68). Asimismo, se han reportado algunos casos de TOC que mejoraron con nicotina administrada por vía transdérmica o como goma de mascar (69,70).

### Disminución de la actividad androgénica

Se ha reportado que pacientes con TOC se han beneficiado con acetato de ciproterona (un antiandrógeno) (71,72). Asimismo, la triptorelina, un análogo de la GnRH que tiene como efecto la disminución de los andrógenos, ha mostrado producir mejoría de pacientes con TOC resistente según un estudio abierto (73) y un reporte de caso (74).

En la tabla 1 se presenta una lista de los medicamentos que se vienen estudiando para el tratamiento del TOC ordenados según el nivel de evidencia de eficacia. Es necesario tener en cuenta que aunque algunos medicamentos tengan sustento en cuanto a su eficacia podrían tener inconvenientes que no harían muy práctica su indicación, como el potencial de abuso de la morfina (3) y el tramadol (75), y el efecto alucinógeno de la psilocibina. De acuerdo a lo descrito anteriormente, existe actualmente una gran variedad de fármacos que se están investigando y se espera que en el futuro podamos contar con más

opciones que permitan lograr mejores resultados en el manejo de los pacientes con TOC.

*Conflictos de interés:* El autor declara no tener conflictos de interés.

### Correspondencia:

Johann M. Vega-Dienstmaier

Correo electrónico: johann.vega.d@upch.pe / johannvega@yahoo.com

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30: 400-412.
2. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders; First Revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9: 248-312.
3. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14 (Suppl 1): S1.
4. Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Palumbo J, Krystal JH, Nagy LM, et al. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47: 577-585.
5. Thorén P, Asberg M, Cronholm B, Jörnstedt L, Träskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37: 1281-1285.
6. Vulink NCC, Denys D, Westenberg HGM. Bupropion for patients with obsessive-compulsive disorder: an open-label, fixed-dose study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66: 228-230.
7. Dougherty DD, Corse AK, Chou T, Duffy A, Arulpragasam AR, Deckersbach T, et al. Open-label study of duloxetine for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(2):0-0. doi:10.1093/ijnp/pyu062
8. Dell'osso B, Mundo E, Marazziti D, Altamura AC. Switching from serotonin reuptake inhibitors to duloxetine in patients with resistant obsessive compulsive disorder: a case series. *J Psychopharmacol*. 2008;22: 210-213.
9. Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, Bryden

- P, Fineberg NA, Salkovskis P, et al. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3: 730-739.
10. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55: 918-924.
  11. Koran LM, Sallee FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154: 396-401.
  12. Karamah WK, Khani M. Intravenous clomipramine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;19: 0-0. doi:10.1093/ijnp/pyv084
  13. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry*. 2002;63: 796-801.
  14. Soltani F, Sayyah M, Feizy F, Malayeri A, Siahpoosh A, Motlagh I. A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25: 509-513.
  15. Heidari M, Zarei M, Hosseini SMR, Taghvaei R, Maleki H, Tabrizi M, et al. Ondansetron or placebo in the augmentation of fluvoxamine response over 8 weeks in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29: 344-350.
  16. Askari N, Moin M, Sanati M, Tajdini M, Hosseini S-M-R, Modabbernia A, et al. Granisetron adjunct to fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*. 2012;26: 883-892.
  17. Pallanti S, Bernardi S, Antonini S, Singh N, Hollander E. Ondansetron augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a preliminary, single-blind, prospective study. *CNS Drugs*. 2009;23: 1047-1055.
  18. Hewlett WA, Schmid SP, Salomon RM. Pilot trial of ondansetron in the treatment of 8 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64: 1025-1030.
  19. Koran LM, Gamel NN, Choung HW, Smith EH, Aboujaoude EN. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005;66: 515-520.
  20. Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65: 1394-1399.
  21. Sassano-Higgins SA, Pato MT. Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors and clomipramine for the treatment of obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6: 36-38.
  22. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 1735-1740.
  23. Wilcox JA. Psilocybin and obsessive compulsive disorder. *J Psychoactive Drugs*. 2014; 46: 393-395.
  24. Rasmussen SA. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1984;141: 1283-1285.
  25. Blier P, Bergeron R. Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11: 37-44.
  26. Veale D, Miles S, Smallcombe N, Ghezai H, Goldacre B, Hodson J. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14: 317.
  27. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2006;11: 622-632.
  28. Metin O, Yazici K, Tot S, Yazici AE. Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol*. 2003; 18: 463-467.
  29. Miodownik C, Bergman J, Lerner PP, Kreinin A, Lerner V. Amisulpride as add-on treatment for resistant obsessive-compulsive disorder: retrospective case series. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38: 26-29.
  30. Storch EA, Goddard AW, Grant JE, De Nadai AS, Goodman WK, Mutch PJ, et al. Double-blind, placebo-controlled, pilot trial of paliperidone augmentation in serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74: e527-32.
  31. Iglesias C, Santamarina S, Alonso MJ. Ziprasidone as coadjuvant treatment in resistant obsessive-compulsive disorder treatment. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34: 277-279.
  32. Demirkaya SK, Alyanak B. Ziprasidone augmentation in an adolescent with obsessive compulsive disorder: A case report. *Psychopharmacol Bull*. 2016;46: 73-76.
  33. Bruno A, Pandolfo G, Cedro C, Gallo G, De Felice M, Zoccali RA, et al. Effect of ziprasidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A 12-week, open-label uncontrolled preliminary

- study. *Clin Neuropharmacol.* 2016;39: 6-9.
34. Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2003;4: 30-34.
  35. Crockett BA, Churchill E, Davidson JRT. A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2004;16: 127-132.
  36. Bruno A, Micò U, Pandolfo G, Mallamace D, Abenavoli E, Di Nardo F, et al. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol.* 2012;26: 1456-1462.
  37. Khalkhali M, Aram S, Zarrabi H, Kafie M, Heidarzadeh A. Lamotrigine augmentation versus placebo in serotonin reuptake inhibitors-resistant obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Iran J Psychiatry.* 2016;11: 104-114.
  38. Hussain A, Dar MA, Wani RA, Shah MS, Jan MM, Malik YA, et al. Role of lamotrigine augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a retrospective case review from South Asia. *Indian J Psychol Med.* 2015;37: 154-158.
  39. Arrojo-Romero M, Tajés Alonso M, de Leon J. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in severe and long-term treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Case Rep Psychiatry.* 2013; 2013: 612459.
  40. Uzun O. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a case report. *J Psychopharmacol.* 2010; 24: 425-427.
  41. Oulis P, Mourikis I, Konstantakopoulos G. Pregabalin augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26: 221-224.
  42. Onder E, Tural U, Gökbakan M. Does gabapentin lead to early symptom improvement in obsessive-compulsive disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258: 319-323.
  43. Mowla A, Khajeian AM, Sahraian A, Chohedri AH, Kashkoli F. Topiramate augmentation in resistant OCD: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *CNS Spectr.* 2010;15: 613-617.
  44. Berlin HA, Koran LM, Jenike MA, Shapira NA, Chaplin W, Pallanti S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2011;72: 716-721.
  45. Afshar H, Akuchekian S, Mahaky B, Zarean E. Topiramate augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci.* 2014;19: 976-981.
  46. McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, Charney DS, Heninger GR. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol.* 1991; 11: 175-184.
  47. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, Hill JL, Grover GN, Bernstein SE, et al. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1991;11: 242-248.
  48. Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A, Najand B, Askari N, Tabrizi M, et al. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* 2013;47: 175-180.
  49. Haghghi M, Jahangard L, Mohammad-Beigi H, Bajoghli H, Hafezian H, Rahimi A, et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant memantine improved symptoms in inpatients suffering from refractory obsessive-compulsive disorders (OCD). *Psychopharmacology.* 2013;228: 633-640.
  50. Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermes D, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38: 2475-2483.
  51. Rodriguez CI, Kegeles LS, Flood P, Simpson HB. Rapid resolution of obsessions after an infusion of intravenous ketamine in a patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2011;72: 567-569.
  52. Paydary K, Akamalo A, Ahmadipour A, Pishgar F, Emamzadehfard S, Akhondzadeh S. N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41: 214-219.
  53. Afshar H, Roohafza H, Mohammad-Beigi H, Haghghi M, Jahangard L, Shokouh P, et al. N-acetylcysteine add-on treatment in refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32: 797-803.
  54. Oliver G, Dean O, Camfield D, Blair-West S, Ng C, Berk M, et al. N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015;13: 12-24.
  55. Sarris J, Oliver G, Camfield DA, Dean OM, Dowling N, Smith DJ, et al. N-Acetyl Cysteine (NAC) in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A 16-week, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *CNS Drugs.* 2015;29: 801-809.
  56. Rodriguez CI, Bender J Jr, Marcus SM, Snape M, Rynn M, Simpson HB. Minocycline augmentation of

- pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71: 1247-1249.
57. Esalatmanesh S, Abrishami Z, Zeinoddini A, Rahiminejad F, Sadeghi M, Najarzagdegan M-R, et al. Minocycline combination therapy with fluvoxamine in moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;70: 517-526.
  58. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasylink S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry*. 2005;58: 424-428.
  59. Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17: 761-767.
  60. Pittenger C, Bloch MH, Wasylink S, Billingslea E, Simpson R, Jakubovski E, et al. Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a pilot randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76: 1075-1084.
  61. Grant PJ, Joseph LA, Farmer CA, Luckenbaugh DA, Lougee LC, Zarate CA Jr, et al. 12-week, placebo-controlled trial of add-on riluzole in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39: 1453-1459.
  62. Sayyah M, Boostani H, Pakseresht S, Malayeri A. A preliminary randomized double-blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2011;189: 403-406.
  63. Shalbafan M, Mohammadinejad P, Shariat S-V, Alavi K, Zeinoddini A, Salehi M, et al. Celecoxib as an adjuvant to fluvoxamine in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *pharmacopsychiatry*. 2015;48: 136-140.
  64. Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, Franz B, Gamel N, Elliott M. Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66: 353-359.
  65. Goldsmith TB, Shapira NA, Keck PE Jr. Rapid remission of OCD with tramadol hydrochloride. *Am J Psychiatry*. 1999;156: 660-661.
  66. Mimami K. Recent evidences in the pharmacological mechanisms of the tramadol. *Masui*. 2005;54: 1224-1233.
  67. Amiaz R, Fostick L, Gershon A, Zohar J. Naltrexone augmentation in OCD: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18: 455-461.
  68. Bergman J, Miodownik C, Lerner PP, Miodownik E, Shulkin A, Lerner V. Donepezil as add-on treatment for resistant obsessive-compulsive disorder: Retrospective case series. *Clin Neuropharmacol*. 2016;39: 194-196.
  69. Lundberg S, Carlsson A, Norfeldt P, Carlsson ML. Nicotine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28: 1195-1199.
  70. Pasquini M, Garavini A, Biondi M. Nicotine augmentation for refractory obsessive-compulsive disorder. A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29: 157-159.
  71. Eriksson T. Anti-androgenic agent cyproterone acetate cured a woman of severe sexual obsessions. *Br J Psychiatry*. 1998;173: 351.
  72. Casas M, Alvarez E, Duro P, Garcia-Ribera C, Udina C, Velat A, et al. Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive neurosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;73: 221-222.
  73. Eriksson T. Anti-androgenic treatment of obsessive-compulsive disorder: an open-label clinical trial of the long-acting gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22: 57-61.
  74. Eriksson T. Antiandrogenic treatment for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157: 483.
  75. Winstock AR, Borschmann R, Bell J. The non-medical use of tramadol in the UK: findings from a large community sample. *Int J Clin Pract*. 2014; 68: 1147-1151.

<p>Recibido: 21/11/2016 Aceptado: 20/12/2016</p>
--