

F. Arias Horcajadas¹
 J. A. Soto²
 M. J. García-Cantalapiedra³
 J. L. Rodríguez Calvin⁴
 J. Morales⁵
 M. Salgado⁶

Efectividad y tolerancia de la adición de risperidona en el trastorno obsesivo-compulsivo con mala respuesta terapéutica a inhibidores de la recaptación de serotonina

¹ Unidad de Psiquiatría
 Fundación Hospital Alcorcón
 Madrid
² Centro de Salud Mental Alcalá de Henares
 Madrid

³ Centro de Salud Mental
 Valladolid
⁴ Centro de Salud Mental Fuenlabrada
 Madrid

⁵ Centro de Salud Mental Marqués de Ahumada
 Madrid
⁶ Hospital Gregorio Marañón
 Madrid

Introducción. Existen algunas series de casos publicadas que sugieren la posible efectividad de los antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, asociados a los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) con mala respuesta terapéutica, aunque el uso en monoterapia de estos antipsicóticos no parece eficaz o incluso puede exacerbar síntomas obsesivos, sobre todo en pacientes psicóticos. El objetivo de esta recogida de datos fue evaluar la efectividad de la adición de risperidona al tratamiento habitual con IRS en una muestra más amplia de pacientes con TOC con mala respuesta al tratamiento.

Material y métodos. Se trata de una recogida de casos en la que se describen pacientes con criterios de TOC moderado-severo y resistente al tratamiento con un IRS en los que se añadió risperidona como tratamiento concomitante. Los casos recogidos fueron pacientes con: *a)* duración del tratamiento de al menos 12 semanas; *b)* dosis adecuadas de IRS, y *c)* puntuación basal superior a 16 en la escala Y-BOCS. Se tomaron datos de la evolución durante 3 meses. La risperidona se administró inicialmente a dosis bajas (media: 1,5 mg/día) y posteriormente la dosis se ajustaba según criterios clínicos. Clínicamente se evaluó la respuesta terapéutica y la tolerancia con las siguientes medidas: Y-BOCS, ICG de cambio, escala UKU modificada y reacciones adversas comunicadas espontáneamente. Se consideraron como criterios de respuesta: descenso de un 35% o más en la puntuación de la escala Y-BOCS respecto al inicio y puntuación final inferior a 16 e ICG de cambio «bastante o muy mejorado» (puntuación de 1 o 2). Se realizó un análisis por intención de tratar, incluyendo aquellos pacientes con al menos una toma de dosis y al menos una evaluación de efectividad.

Resultados. En 31 pacientes existía al menos una valoración de efectividad. Veintiún pacientes de estos 31 (67,8%)

se consideraron respondedores al tratamiento. La dosis media de risperidona usada fue de 3,8 mg/día. La tolerancia fue en general buena: no se recogieron efectos adversos graves ni inesperados.

Conclusión. La adición de risperidona al tratamiento habitual con IRS en casos de TOC moderado-severo con mala respuesta terapéutica al IRS parece una alternativa efectiva y bien tolerada.

Palabras clave:
 Trastorno obsesivo-compulsivo resistente. Risperidona. Inhibidores de la recaptación de serotonina.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(3):147-152

Effectiveness and tolerability of addition of risperidone in obsessive-compulsive disorder with poor response to serotonin reuptake inhibitors

Introduction. The addition of typical and atypical antipsychotics in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) resistant to serotonin reuptake inhibitors (SRIs) has been reported as a useful augmentation strategy. Although antipsychotic monotherapy has been associated with ineffectiveness and even increase of psychotic symptoms (especially in psychotic patients), antipsychotics as concomitant medications have proven to be effective in several case series and pilot clinical trials. The objective of this case series was to evaluate effectiveness of risperidone as add on therapy to current SRIs treatment in OCD refractory to treatment patients.

Material and methods. Risperidone add on therapy in moderate and severe treatment resistant OCD patients was reviewed. Case reports were patients fulfilling the following criteria: *a)* treatment follow-up of at least 12 weeks; *b)* SRI adequate doses, y *c)* Y-BOCS score higher than 16 score before starting treatment. A three month follow-up period was reviewed. Risperidone starting dose was low (mean: 1.5 mg/day) and was increased following clinical criteria. Therapeutic response and tolerability were evaluated with the following scales: Y-BOCS,

Correspondencia:
 Francisco Arias Horcajadas
 Unidad de Psiquiatría
 Fundación Hospital Alcorcón
 Madrid
 Correo electrónico: farias@fhalcorcon.es

CGI of change, UKU (neurological subscale) and spontaneous reported adverse events. Response criteria were the following: at least 35% of reduction in Y-BOCS from basal score and final score less than 16 and CGI-C «much improved» or «very much improved» (score 1 or 2). Intention to treat analysis was performed (patients who reported at least one risperidone dose and effectiveness measure).

Results. 31 patients had at least one effectiveness evaluation and 21/31 patients (67.8%) were considered treatment responders. Mean risperidone dose was 3.8 mg/day. In general, risperidone was well tolerated: serious or unexpected adverse event were not reported.

Conclusion. Risperidone as add on therapy to SRI in moderate-severe, refractory to treatment OCD patients, may be an effective and safe strategy.

Key words:

Resistant obsessive-compulsive disorder. Risperidone. Serotonin reuptake inhibitors.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) son los agentes farmacológicos más eficaces para el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), pero entre un 40-60% no tienen una respuesta adecuada a éstos¹⁻³; además la reducción media de los síntomas oscila entre un 35-40% medida con la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS)¹. Las principales causas de la escasa respuesta al tratamiento se deben a motivos ajenos a la resistencia farmacológica y son las primeras a descartar: diagnóstico erróneo, tratamientos inadecuados, administración incorrecta del tratamiento por dosis o tiempo insuficiente, manejo inadecuado de la comorbilidad, efectos secundarios por la dosis usada o incumplimiento del tratamiento⁴.

Se han usado diversas alternativas terapéuticas cuando existe una falta de respuesta, muchas de ellas con escasa evidencia empírica, como son la combinación de clorimipramina con ISRS, la potenciación de los ISR con triptófano, buspirona, litio, fenfluramina, hormonas tiroideas o antipsicóticos o el uso alternativo a los IRS de inhibidores de la monoaminoxidasa, trazodona o nefazodona, inositol, antiandrógenos o terapia electroconvulsiva⁵⁻⁷. Los antidepressivos noradrenérgicos posiblemente son poco eficaces y así la desipramina añadida a los IRS no es superior a la adición de placebo⁸.

La potenciación con antipsicóticos se presenta como una alternativa interesante para este tipo de pacientes. En un ensayo clínico doble ciego en pacientes con TOC refractario a la fluvoxamina la adición de haloperidol fue superior a la del placebo para reducir los síntomas, aunque el efecto era escaso en aquellos pacientes sin tics concomitantes⁹. Los niveles de fluvoxamina no fueron diferentes entre ambos grupos, por lo que el efecto no se debió a una interacción farmacocinética. Esta eficacia también se ha demostrado al añadir pimozida a fluvoxamina en el mismo tipo de pacientes¹⁰.

Los nuevos antipsicóticos pueden presentar ciertas ventajas sobre los clásicos para los pacientes con TOC como su mejor tolerancia, principalmente el menor número de efectos extrapiramidales, y una posible mayor eficacia por su acción sobre distintos receptores serotoninérgicos que pueden estar implicados en la patogenia del TOC. En cualquier caso, el uso exclusivo de estos agentes para el TOC no parece indicado. La clozapina se ha asociado con la aparición o exacerbación de síntomas obsesivo-compulsivos¹¹⁻¹⁴, siendo ineficaz en monoterapia para el TOC¹⁵ y ocasionando una mejoría de la sintomatología en casos de TOC resistentes^{16,17}.

La risperidona como agente único, igualmente, puede inducir o exacerbar síntomas obsesivo-compulsivos, en general, en pacientes psicóticos¹⁸⁻²¹, pero, por el contrario, existen varias descripciones de series de casos de TOC que mejoraron al añadir risperidona al tratamiento con un IRS²²⁻²⁷.

Por tanto, nuestros objetivos son valorar la posible efectividad y la tolerancia de la risperidona asociada al tratamiento habitual con IRS en pacientes con TOC moderado-severo con escasa o nula respuesta clínica al tratamiento previo en una serie de casos más amplia de las previamente publicadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una recogida de datos de pacientes en diversos centros. Se recogieron datos de pacientes mayores de 18 años con criterios de TOC según el DSM-IV en tratamiento con un IRS y sin mejoría clínica: a) caso moderado o severo según la Impresión Clínica Global (ICG) de severidad basal; b) pacientes en tratamiento en la actualidad con un IRS y terapia de orientación cognitivo-conductual; c) evidencia razonable de adecuado cumplimiento del tratamiento, y d) criterios de mala respuesta (modificado de McDougle et al.⁹, Barr et al.⁸): 1, duración del tratamiento de al menos 12 semanas; 2, dosis adecuadas de IRS a juicio del investigador según respuesta y tolerancia; 3, puntuación superior a 16 en la escala Y-BOCS, y 4, no más de «mínima mejoría» en la ICG de cambio con el tratamiento actual.

Se recogieron y analizaron los datos de la evolución de los pacientes durante 3 meses de tratamiento. Se evaluó la dosis del tratamiento con IRS al igual que la terapia cognitivo-conductual aplicada. La administración de risperidona se realizó inicialmente en una dosis media de 1,5 mg/día y posteriormente la dosis se ajustó según criterios clínicos. Se recogió el uso de benzodiazepinas a dosis bajas con fines ansiolíticos o hipnóticos.

Clínicamente se valoró la respuesta terapéutica y la tolerancia con las siguientes medidas: Y-BOCS²⁸, con un uso generalizado en ensayos clínicos en pacientes con TOC²⁹; ICG de cambio, escala de efectos secundarios (UKU) modificada y se recogieron las reacciones adversas experimentadas por los pacientes.

A la hora de realizar el análisis estadístico se consideraron como criterios de respuesta (modificado de McDougale et al.⁹): descenso de un 35% o más en la escala Y-BOCS respecto al inicio y puntuación final inferior a 16 en dicha escala e ICG de cambio «bastante o muy mejorado» (puntuación de 1 o 2).

Se realizó un análisis por intención de tratar, incluyendo aquellos pacientes con al menos una toma de dosis y al menos una evaluación de eficacia. La comparación de la evolución de la gravedad del trastorno a lo largo del estudio, mediante los cambios en las escalas Y-BOCS y CGI, se realizaron mediante el test de Wilcoxon para la comparación de dos visitas y mediante el test de Friedman para la comparación de todas las visitas. Todos los contrastes de hipótesis se han realizado bilaterales y con una confianza del 95%. Para el manejo de los abandonos y de los datos perdidos se utilizó el procedimiento LOCF, que consiste en arrastrar el último valor disponible de los pacientes de los que se poseen datos incompletos de su seguimiento. Por tanto se infiere el último dato de eficacia disponible al resto de visitas (puntuación en escala Y-BOCS y CGI). Se utilizó el test de McNemar para la comparación de variables cualitativas. Se empleó el paquete estadístico SAS/STAT³⁰.

RESULTADOS

Se recogieron y analizaron datos de 35 pacientes (tabla 1); de ellos, 30 (85,7%) tenían al menos un seguimiento de 3 meses. Otros 5 pacientes no habían completado un tratamiento de 3 meses: en 2 se interrumpió el seguimiento antes (5,7%), en 2 se interrumpió por efectos secundarios (5,7%) y en 1 se suspendió por falta de colaboración del paciente (2,9%). Se consideró que 28 pacientes (80%) presentaron un cumplimiento bueno del tratamiento (más del 80% de la medicación).

La dosis media diaria de risperidona de estos pacientes fue de 3,8 mg (desviación estándar [DE]: 1,9). La dosis empleada de los distintos antidepresivos fue de 41,7 mg/día (DE: 18,3) de paroxetina (n=6), de 40 mg/día (DE: 28,2) de fluoxetina (n=2), de 175 mg/día (DE: 95,7) de sertralina (n=5), de 309 mg/día (DE: 58,4) de fluvoxamina (n=14), de 246,4 mg/día (DE: 39,3) de clorimipramina (n=7) y 40 mg/día de citalopram (n=1).

El análisis por intención de tratar se realizó para 31 pacientes (88,6%). Cuatro se excluyeron por no disponer de ninguna evaluación de eficacia. En estos pacientes la puntuación en la escala Y-BOCS descendió de 27,1 (DE: 6,6) en la valoración basal a 13,8 (DE: 8,2) 3 meses después ($p < 0,0001$) (fig. 1). La ICG de gravedad disminuyó de 5,1 (DE: 0,9) a 3,4 (DE: 1,2) ($p < 0,0001$) y la ICG de cambio de 3,7 (DE: 0,5) a los 15 días a 2,4 (DE: 0,8) a los 3 meses ($p < 0,0001$).

La ICG de eficacia fue de buena o excelente en 24/31 pacientes (77,4%). Se produjo un descenso de al menos el

Tabla 1	Características de los pacientes	
	Características (media y desviación estándar o frecuencia [%])	Total de pacientes (n = 35)
Edad (años)		38,54 (13,8)
Varones		18/34 (52,9%)
Estado civil		
Soltero		16 (45,7%)
Casado		18 (51,4%)
Separado y/o divorciado		1 (2,9%)
Nivel de estudios		
Primario/graduado escolar		11 (33,3%)
BUP/bachillerato/FP		14 (42,4%)
Universitarios		8 (24,3%)
Actividad laboral (n = 34)		
No tiene		4 (11,8%)
Empresario		5 (14,7%)
Profesión liberal		4 (11,8%)
Autónomo		2 (5,9%)
Obrero/empleo		16 (47,1%)
Estudiante		2 (5,9%)
Pensionista		1 (2,8%)
Situación laboral		
Activo (trabaja)		18/34 (52,9%)
Comorbilidad psiquiátrica		20 (57,1%)
Depresión		5 (14,3%)
Distimia		5 (14,3%)
Trastorno por angustia		2 (5,7%)
Hipocondría		1 (2,9%)
Consumo de tóxicos		13 (37,1%)
Tabaco		10 (28,6%)
Alcohol		3 (8,6%)
Cannabis		1 (2,9%)
Antecedentes médicos		8 (22,9%)
Puntuación total (escala Y-BOCS)		26,8 (6,3)
Gravedad de la enfermedad (escala ICG)		5,0 (0,9)

35% sobre la puntuación basal de la Y-BOCS en 25/31 pacientes (80,6%). De estos 25 pacientes, 4 no descendieron de 16 puntos en la evaluación final de la escala Y-BOCS. Por tanto, 21 pacientes se consideraron respondedores (67,8%).

La tolerancia general fue buena sin efectos adversos inesperados. Se recogieron siete efectos adversos (2 pacientes aumentaron de peso, 1 presentó temblor, 1 rigidez muscular, 1 disartria, 1 hipocinesia y 1 mareo) por 4 pacientes de los 35 (11,4%), 6 de intensidad moderada y 1 leve. En la subescala de síntomas extrapiramidales de la UKU sólo hubo

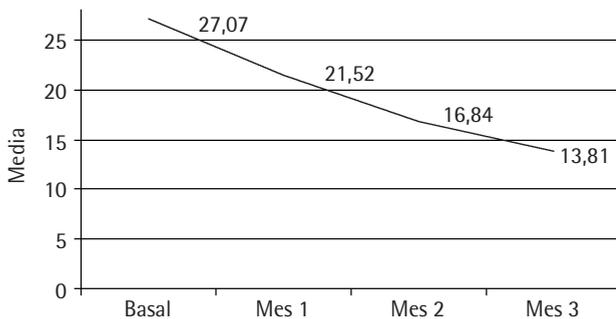


Figura 1 Evolución de la puntuación total en la escala Y-BOCS. Mediante el test de Wilcoxon (comparación de dos visitas) y el test de Friedman (comparación de más de dos visitas) se observa que existe diferencia significativa ($p < 0,0001$) en la puntuación total de la escala Y-BOCS durante el período de seguimiento.

diferencias en hipocinesia ($p < 0,1$). En 6 pacientes se pautó medicación antiparkinsoniana. Existieron 2 pacientes que abandonaron tempranamente el tratamiento (antes de 3 meses) por mala tolerancia (efectos extrapiramidales).

DISCUSIÓN

El TOC presenta un porcentaje elevado de casos resistentes al tratamiento habitual. En estas situaciones se recomiendan diversas alternativas farmacológicas, pero, en general, con escasa evidencia empírica de eficacia. Los antipsicóticos atípicos se presentan como una prometedora alternativa para los cuadros moderados-severos dado el alto índice de respuesta a estos fármacos cuando se asocian al tratamiento habitual, el adecuado perfil de tolerancia y la consistencia en los resultados entre los distintos estudios.

Existen bastantes estudios abiertos sugiriendo la posible efectividad de la adición de un antipsicótico atípico como risperidona, olanzapina o quetiapina al tratamiento con IRS^{5,21-27,31-34}. Además, la discontinuación del antipsicótico puede empeorar el cuadro clínico del TOC³⁵. En general las series de casos publicadas sobre el uso de risperidona han sido con un pequeño tamaño muestral (5 a 21 pacientes), pero con un porcentaje de respuesta, usando criterios concordantes con los nuestros, similar al observado por nosotros (37,5 a 67%)^{23-25,27}. En nuestro caso con un tamaño muestral superior obtenemos respuesta en un 67,8% de casos.

Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo publicados recientemente presentan unos datos concordantes con los previamente citados. La adición de bajas dosis de risperidona en los pacientes con TOC refractario al IRS en una muestra de 36 pacientes, de los que 20 recibieron risperidona, aumenta el porcentaje de respondedores respecto al grupo de IRS más placebo. Los criterios de efica-

cia fueron similares a los nuestros y hallaron un 50% de respondedores con risperidona frente al 0% con placebo³⁶. Otro ensayo clínico en una pequeña muestra (16 pacientes) obtuvo resultados similares³⁷.

Un reciente ensayo clínico controlado con placebo con otro antipsicótico atípico, la quetiapina, apoya que otros antipsicóticos pueden ser eficaces, describiéndose un 64,4% de respuesta a la asociación de quetiapina con un IRS³⁸.

Por tanto, la potenciación con antipsicóticos se presenta como una alternativa interesante para este tipo de pacientes. De cualquier forma hay que señalar la posibilidad de que algunos casos referidos de mejoría puedan deberse a errores diagnósticos, sintomatología obsesiva secundaria, presencia de personalidad esquizotípica o cambios de síntomas como ansiedad, insomnio o agresividad que mejoran con el uso de antipsicóticos.

El mecanismo de acción de la eficacia de la risperidona en el TOC resistente es desconocido. La risperidona es un derivado benzisoxazol con acción bloqueante de los receptores 5-HT₂ y D₂, sin actividad anticolinérgica, ni interacciones con receptores opioides, gabaérgicos o de sustancia P^{39,40}. Una vez descartado un error en el diagnóstico diferencial entre TOC y síntomas obsesivos secundarios a la esquizofrenia⁶, la eficacia puede deberse a una potenciación del efecto de los IRS en el bloqueo de distintos receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₇)²³ o a disminuir una posible hiperactividad dopaminérgica²⁶. Se ha sugerido que puede haber un subtipo de TOC con un desequilibrio DA/5-HT, ya que los ganglios basales reciben una amplia inervación serotoninérgica y las vías serotoninérgicas ejercen una inhibición tónica de la función dopaminérgica⁴¹. Parece descartarse que sea debido a una interacción farmacocinética con los IRS o por aumentar el tiempo de tratamiento con el IRS^{9,36} y, aunque no puede descartarse que sea un efecto exclusivo de la risperidona, parece poco probable por la descripción de casos de empeoramiento de síntomas obsesivo-compulsivos con la risperidona sola, generalmente en pacientes psicóticos^{19,20,42}, o la falta de eficacia de la monoterapia con clozapina en TOC refractario¹⁵. Por tanto, la alternativa más probable es la de un efecto interactivo a nivel farmacodinámico con los IRS.

La tolerancia se consideró buena en concordancia con otros estudios^{25,36}.

Parece recomendable iniciar con dosis bajas de risperidona, dado que pueden existir interacciones farmacocinéticas entre la risperidona y algunos IRS que ocasionen un aumento inicial de los efectos adversos y provoquen un empeoramiento clínico⁴³. La dosis de mantenimiento parece situarse alrededor de 3 mg/día; en nuestro caso se usaron 3,8 mg/día y en otros trabajos oscila entre 1 y 3,6 mg^{23-25,27,35}. Además, el efecto antiobsesivo de la risperidona puede ser dependiente de la dosis⁴⁴.

Estos datos apoyan, por tanto, los datos actuales de la efectividad del tratamiento combinado (IRS y risperidona) en pacientes con TOC moderado-severo refractario al tratamiento exclusivo con IRS. Son necesarios más estudios, incluyendo ensayos clínicos con tamaños muestrales mayores, que confirmen los prometedores hallazgos observados hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- DeVaugh-Geiss J. Diagnosis and treatment of obsessive compulsive disorder. *Ann Rev Med* 1993;44:53-61.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:36-43.
- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:368-73.
- Aronowitz BR, Hollander E. Terapéutica en el paciente resistente al tratamiento. En: Den Boer JA, Westenberg HGM, editores. *Trastornos del espectro obsesivo-compulsivo*. Amsterdam: Synthesis Publishers, 1997; p. 167-86.
- McDougle CJ. Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl. 12).
- Vallejo J, Pifarré J. Tratamientos farmacológicos del trastorno obsesivo-compulsivo. *Psicofarmacología* 1998;2:21-33.
- Zohar J. Treatment of obsessive compulsive disorder: algorithms for pharmacotherapy. *Int J Psychiatry Clin Practice* 1997;1: S17-23.
- Barr LC, Goodman WK, Anand A, McDougle CJ, Price LH. Addition of desipramine to serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1293-5.
- McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302-8.
- McDougle CJ, Goodman WK, Price LH. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:652-4.
- Baker RW, Chengappa KNR, Baird JW. Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1992;53:439-42.
- Eales MJ, Layeni AO. Exacerbation of obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine. *Br J Psychiatry* 1994;164: 687-8.
- Patel B, Tandon R. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment (letter). *Am J Psychiatry* 1993; 150:836.
- Sánchez L, Barjau JM, Lara R, Márquez MC. Trastorno obsesivo-compulsivo inducido por clozapina: a propósito de un caso. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30:330-4.
- McDougle CJ, Barr LC, Goodman WK. Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1812-4.
- LaPorta LD. More on obsessive-compulsive symptoms and clozapine. *J Clin Psychiatry* 1994;55:312.
- Young CR, Bostic JQ, McDonald CL. Clozapine and refractory obsessive-compulsive disorder: a case report (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:209-10.
- Alevizos B, Lykouras L, Zervas IM, Christodoulou GN. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:461-7.
- Kopala L, Honer WG. Risperidone serotonergic mechanisms and obsessive compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:11.
- Remington G, Adams M. Risperidone and obsessive-compulsive symptoms (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:358-9.
- Berigan TR, Harazin JS. Response to risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1996;57:594-5.
- McDougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN. Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1995;56:526-8.
- Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:303-6.
- Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:423-9.
- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1996;32:677-82.
- Salmerón JM, Alcántara AG, Barcia D. Combinación de risperidona y antidepresivos serotoninérgicos en el trastorno obsesivo compulsivo refractario. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998; 26:399-402.
- Stein DJ, Bouwer C, Hawkrigde S. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 1997;58:119-22.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, I: development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-11.
- Nakagawa A, Marks IM, Takel N, Araújo LA, Ito LM. Comparisons among the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Compulsion Checklist, and other measures of Obsessive-Compulsive Disorder. *Br J Psychiatry* 1996;169:108-12.
- SAS Institute Inc., *SAS/STAT" User's guide, Version 6, Fourth Edition, Volume 2*, Cary, NC: SAS institute, Inc. 1989.
- Denys D, van Megen H, Westenberg H. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:700-3.
- Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res* 2000;96:91-8.
- Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:514-7.
- Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999;60:524-7.
- Maina G, Albert U, Ziero S, Bogetto F. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued? *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:23-8.

36. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:794-801.
37. Hollander E, Rossi NB, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:397-401.
38. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:115-9.
39. Niemegeers CJE. Pharmacology of risperidone (R64 766) a new antipsychotic with serotonin 5₂ and dopamine D₂ antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;244:685-93.
40. Leyssen JE, Gommeren W, Eens A, De Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PAJ. The biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:661-70.
41. Ros S, Sabanés F, Arranz J. Terapéuticas farmacológicas. En: Ros S, Gracia R, Rodríguez R, editores. *Terapéutica de los trastornos obsesivos*. Barcelona: Fundación Promedic, 1998; p. 85-130.
42. Alzaid K, Jones BD. A case report of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:58-9.
43. Andrade C. Risperidone may worsen fluoxetine-treated OCD (letter). *J Clin Psychiatry* 1998;59:255-6.
44. Ramasubbu R. Antiobsessional effect of risperidone add-on treatment in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder may be dose-dependent (letter). *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:472.