

C. Iglesias García¹
S. Santamarina Montila¹
M. J. Alonso Villa²

La ziprasidona como tratamiento coadyuvante en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo resistente

¹ Servicio de Psiquiatría
Hospital Valle del Nalón
Asturias
² Atención Primaria
Área VIII
Asturias

Existen datos que sugieren que los antipsicóticos atípicos pueden ser útiles en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). El presente trabajo presenta el caso de una paciente diagnosticada de TOC grave y resistente a distintos tratamientos antidepresivos y antipsicóticos (incluyendo clozapina). La paciente presentó mejoría clínicamente significativa (medida por una disminución en la puntuación en las escalas Y-BOCS e ICG) en las 4 semanas posteriores a la sustitución de clozapina por ziprasidona, mejoría que se mantuvo posteriormente. Las peculiaridades farmacodinámicas de la ziprasidona podrían hacer a este fármaco más eficaz que otros antipsicóticos como tratamiento coadyuvante en el TOC.

Palabras clave:
Ziprasidona. Venlafaxina. Trastorno obsesivo-compulsivo.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(4):277-279

Ziprasidone as coadjuvant treatment in resistant obsessive-compulsive disorder treatment

Data suggest that atypical antipsychotics may be useful in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). We report the case of a patient diagnosed of serious OCD resistant to various antidepressant and antipsychotic treatments (including clozapine). The patient had clinically significant improvement (measured by decrease in the score of the Yale-Brown Obsessive Compulsive (Y-BOCS) and the Clinical Global Impression (CGI) scales) in the four weeks after switching from clozapine to ziprasidone, improvement that was subsequently maintained. The pharmacodynamic characteristics of ziprasidone could make this drug more effective than other antipsychotics as coadjuvant treatment in OCD.

Key words:
Ziprasidone. Venlafaxine. Obsessive-compulsive disorder.

Correspondencia:
Celso Iglesias
Servicio de Psiquiatría
Servicios de Salud Mental del Principado de Asturias
Jove y Canella, 1
33900 Langreo (Asturias)
Correo electrónico: icelso@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Existen evidencias de que un porcentaje de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) no mejoran a pesar del tratamiento. Entre un 20-30% responden a la medicación psicotrópica con una reducción de los síntomas entre el 30 y el 60%¹ y su situación no mejora cuando se asocia terapia de conducta².

Entre los tratamientos psicofarmacológicos, la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) avala el papel del sistema serotoninérgico en el tratamiento del trastorno³. No obstante, las pautas de tratamiento adecuadas con estos fármacos sólo aportan mejoría significativa en un 50% de los pacientes⁴. La venlafaxina (inhibidor selectivo de serotonina y noradrenalina) también se ha mostrado útil en el tratamiento del TOC, aunque sus resultados no son mejores que los de los ISRS⁵. Para el tratamiento farmacológico de los casos de TOC resistentes a la monoterapia se han descrito distintas estrategias de potenciación con otros fármacos como el litio, la buspirona o el pindolol. También se ha utilizado con resultados positivos la asociación de ISRS y antipsicóticos: en principio antipsicóticos clásicos y más recientemente antipsicóticos atípicos como clozapina⁶ risperidona^{4,7}, olanzapina⁸ o quetiapina⁹. En algunos casos el efecto antiobsesivo se obtiene con dosis bajas, mientras que las dosis altas pueden producir exacerbaciones de los síntomas obsesivo-compulsivos¹⁰. Seguidamente se describe el caso de una paciente con TOC resistente a distintas pautas terapéuticas en las que se incluyeron antidepresivos y antipsicóticos atípicos (incluyendo clozapina), que respondió positivamente a la combinación de ziprasidona y venlafaxina.

CASO CLÍNICO

La señora A es una paciente de 56 años diagnosticada de un TOC con empeoramiento progresivo en los 4 últimos años a pesar del tratamiento psicofarmacológico y psicológico (relajación, psicoterapia conductual). La paciente fue derivada a nuestro hospital de día por presentar síntomas obsesivos graves, acompañados de síntomas muy intensos

de ansiedad, tanto físicos (temblores, tensión muscular, sudoración, inquietud) como psíquicos (gran tensión mental que sólo disminuía ligeramente en intensidad al despertar). Presentaba un aspecto abatido y descuidado, disminución intensa del ánimo, agotamiento físico y una gran desesperanza y miedo al futuro. Las obsesiones de limpieza, las compulsiones (en ocasiones había llegado a desnudarse totalmente antes de entrar en su casa para no introducir suciedad de la calle) y la lentificación progresiva en la realización de las tareas llegaban a paralizar casi totalmente su actividad, impidiéndole realizar la mayor parte de los quehaceres cotidianos. La puntuación en la escala de Yale-Brown en el momento del ingreso fue de 32. Las estrategias psicoterapéuticas y los tratamientos psicofarmacológicos previos, entre los que se encontraban clorimipramina (hasta 225 mg/día), fluoxetina (hasta 60 mg/día) mantenidos durante meses y asociados a clonazepam, trazodona, gabapentina o quetiapina a dosis variables, no habían mostrado eficacia en el control de los síntomas obsesivos ni del estado de ánimo. La persistencia y exacerbación episódica de los síntomas había dado lugar a que las consultas ambulatorias con el psiquiatra y psicólogo no fueran suficientes y la paciente tuviera que acudir en varias ocasiones al servicio de urgencias del hospital.

En el momento del ingreso el tratamiento consistía en clorimipramina, 75 mg/día; fluoxetina, 60 mg/día, y clonazepam, 4 mg/día, y fue sustituido por venlafaxina (300 mg/día), clozapina (100 mg/día) y lorazepam (10 mg/día), observándose una disminución gradual de la ansiedad y la inquietud. Un mes después de instaurado el tratamiento la ansiedad psíquica y somática habían mejorado, los pensamientos obsesivos se mantenían con intensidad similar y la paciente presentaba astenia, desánimo y falta de motivación. La angustia era más tolerable, pero la falta de tono vital y, sobre todo, la sensación de retardo psicomotor, de indiferencia y de «querer y no poder» hacía que la incapacidad se mantuviese en niveles parecidos a los del inicio. La disminución de la dosis de clozapina a 25 mg/día produjo una ligera mejoría en la lentificación psicomotora, en los síntomas obsesivos y en el ánimo.

En el tercer mes de tratamiento los síntomas obsesivos, la angustia y el ánimo habían mejorado, haciéndose soportables para la paciente. No obstante, aún persistía una gran incapacidad para realizar tareas que producían sufrimiento a la paciente y la sensación de no poder pensar con claridad. La puntuación en la escala de Yale Brown era de 14. En ese momento se procedió a sustituir la clozapina por ziprasidona (40 mg/día). En el transcurso del mes siguiente la situación de la paciente se fue normalizando, disminuyendo progresivamente las obsesiones y mejorando la autonomía personal, lo que permitía que la paciente realizase «con esfuerzo razonable» las tareas domésticas y retomase las relaciones sociales. En este período y durante aproximadamente 1 mes la paciente presentó cefaleas nocturnas y sudoración, sobre todo vespertina, que cedieron espontáneamente. Posteriormente fue posible disminuir la dosis de benzodiazepinas, es-

tabilizándose el tratamiento en ziprasidona (40 mg/día), venlafaxina (300 mg/día) y lorazepam (2,5 mg/día). Esta pauta de tratamiento permitió la casi completa normalización de la situación clínica y vital de la paciente que se objetivó en una puntuación total de la escala de Yale-Brown de 5. Durante el período de tratamiento en la impresión clínica global pasó de 6 en el momento del ingreso a 4 cuando la paciente estaba tratada con venlafaxina y clozapina y a 2 con el tratamiento con venlafaxina y ziprasidona.

DISCUSIÓN

La ziprasidona es el antipsicótico que tiene mayor cociente de afinidad por los receptores $5HT_{2A}/D_2$ y $5HT_{2C}/D_2$ ¹¹. En la medida en que el bloqueo de los receptores $5HT_{2C}$ puede desinhibir las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas en la corteza, la ziprasidona a dosis bajas produciría una potenciación deseable de liberación de dopamina y noradrenalina en esta zona cerebral^{12,13} que podría producir efectos activadores (alivio de la fatiga) y contribuir a la mejoría de la función cognitiva¹⁴. El mayor cociente de afinidad por los receptores $5HT_{1A}$ y $5HT_{1D}$ ¹¹ también puede producir un efecto beneficioso sobre los síntomas ansiedad y afectivos^{15,16}. Por otra parte, el bloqueo de los lugares de recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina también podría contribuir a regular el estado de ánimo^{11,17,18}. En el caso expuesto la pauta de tratamiento propuesta resulta claramente más eficaz que las anteriores y la utilización de dosis bajas de ziprasidona produce mejoría en síntomas que no habían mejorado con otros antipsicóticos atípicos, que se corresponden con las peculiaridades de su perfil farmacodinámico.

BIBLIOGRAFÍA

1. White K, Cole J. Pharmacotherapy. En: Bellack AS, Hersen M, editores. Handbook of comparative treatments. New York: John Wiley and Sons, 1990.
2. Rachman SJ, Hodgson RJ. Obsession and compulsions. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1980.
3. 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;46:36-44.
4. McDougall CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 2000;59:472-3.
5. Denys D, van Meegen HJ, van der Wee N, Westenberg HG. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 2004;65:37-43.
6. Young CR, Bostic JQ, McDonald CL. Clozapine and refractory obsessive-compulsive disorder: a case report. J Clin Psychopharmacology 1994;14:209-11.
7. Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR Jr. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1996;57:303-6.

8. Poyurovsky M, Dorfman-Etrog P, Haggai-Hermes H, Munitz H, Tollefson GD, Weizman A. Beneficial effect of olanzapine in schizophrenic patients with obsessive-compulsive symptoms. *Internat Clin Psychopharmacol* 2000;15:169-73.
9. Denys D, Van Meegen 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.
10. McDougle CJ. Update on pharmacologic management of OCD: Agents and augmentation. *J Clin Psychiatry* 1997;58:11-7.
11. Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol* 2001;425:197-201.
12. Pozzy L, Acconcia S, Ceglia I, Invernizzi RW, Samanin R. Stimulation of 5-hydroxytryptamine (5-HT_{2C}) receptors in the ventrotemporal area inhibits stress-induced but not basal dopamine release in the rat prefrontal cortex. *J Neurochem* 2002;82:93-100.
13. Bonaccorso S, Meltzer HY, Li Z, Day J, Alboszta AR, Ichikawa J. SR46349-B, a 5-HT (2A/2C) receptor antagonist, potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:430-41.
14. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrik-Luecke SK, Threlkeld PG, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:699-711.
16. Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT_{1A}) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:853-61.
17. Briley M, Moret C. Neurobiological mechanism involved in antidepressant therapies. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:387-400.
18. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, et al. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:101-13.
19. Tatsumi M, Jansen K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacology* 1999;368:277-83.