

P. Rodríguez Ramos

Servicios de Salud Mental C.A. de Madrid

Correspondencia:

P. Rodríguez Ramos
Servicios de Salud Mental de Tetuán
Maudes, 32
28003 Madrid

Asociación clomipramina-
fluoxetina en adolescentes
obsesivos refractarios a la
monoterapia: nivel plasmático y
efectos clínicos

*Clomipramine-fluoxetine
association in obsessive
adolescents showing no response
to monotherapy: plasma levels
and clinical effects*

RESUMEN

Los antidepresivos serotoninérgicos han sido contrastados con resultados eficaces en el tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), pero de los menores que lo sufren y son tratados entre el 26% y el 40% no responden a estos fármacos en monoterapia.

Dos jóvenes de 17 y 18 años diagnosticados de TOC han seguido tratamiento con diversos antidepresivos serotoninérgicos en monoterapia mejorando parcialmente sobre todo con clomipramina (CLM) a dosis de hasta 225 mg./día. Debido a la persistencia de los síntomas obsesivos en un caso y a distimias intensas y recurrentes en el otro, se inició terapia combinada con CLM y fluoxetina (FXT) ajustando la dosis de CLM a 37,5 mg/día asociada a 20 mg/día de FXT en ambos casos.

Durante las primeras tres semanas del tratamiento no se apreciaron cambios en la sintomatología ni en los efectos colaterales atribuibles a concentraciones altas de CLM.

Al mes de tratamiento comenzaron a apreciarse cambios favorables en los dos pacientes, hasta mantenerse una gran mejoría en ambos. Ninguno de estos pacientes mostró síntomas de exceso de CLM,

ni efectos colaterales de uno u otro fármaco superiores a los observados durante el tratamiento en monoterapia con CLM o FXT. Sus niveles plasmáticos de clomipramina (63 y 74 mmol/L) y desmetilclomipramina (132 y 153 mmol/L) se encontraban dentro del rango considerado como terapéutico.

PALABRAS CLAVE

Adolescencia; Trastorno obsesivo-compulsivo; Clomipramina; Fluoxetina.

ABSTRACT

Serotonergic antidepressants (IRS) have proved effective in obsessive-compulsive disorder (OCD), nevertheless about 26-40% of children and adolescents with OCD show not response to IRS in monotherapy.

Two adolescents (17 and 18 year old) with OCD have been treated with a number of serotonergic antidepressants on monotherapy improving partially specially with Clomipramine (CLM) with doses of up

180 to 225 mg/day. Due to persistence of obsessive symptoms, in one case, and intense and recurrent dysthymias, in the other, therapy combining both CLM, with adjusted doses of 37.5 mg/day, and Fluoxetine (FXT), with doses of 20 mg/day, was started. There were no changes in symptoms during the first three weeks. Adverse effects related to CLM high plasma levels were absent. On the fourth week a progressive good response was seen in both patients with remission of obsessive-compulsive symptoms and euthymic state. No adverse effects were observed. After a month CLM (63 and 74 mmol/L) and Demethylclomipramine (132 and 153 mmol/L) plasma levels stayed on therapeutic levels.

KEY WORDS

Adolescence; Obsessive-Compulsive disorder; Clomipramine; Fluoxetine.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del síndrome obsesivo es bastante decepcionante...
Julián de Ajuriaguerra (1973)

El juicio que encabeza este artículo aún mantiene su validez, pero solo parcialmente; porque veinte años después las perspectivas terapéuticas son menos sombrías, aunque una parte importante de los menores que sufren el síndrome obsesivo no responde a los métodos terapéuticos actualmente disponibles.

Han sido diversas las formas de tratamiento utilizadas para los Trastornos Obsesivo-Compulsivos (TOC), pero los métodos cognitivo-conductistas y los psicofarmacológicos con antidepresivos serotoninérgicos son los que ofrecen mayor cantidad de estudios controlados y mejores resultados; ya sea por separado o combinando ambos sistemas de tratamiento.

Estas formas de tratamiento pueden ser efectivas, pero no son suficientes, debiendo acompañarse de otras medidas para la reducción de los síntomas o la adaptación familiar, la recuperación de áreas deterioradas como la escolar o las relaciones sociales. Todo ello

requiere la interconfianza y colaboración terapéutica, sin olvidar a la familia.

Aunque la psicoterapia y la confianza derivada de ella son básicas para la aceptación de los tratamientos y la adaptación del paciente a su peculiar forma de ser, según Mardomingo⁽¹⁾ va siendo general el acuerdo de que la combinación de formas de tratamiento cognitivo-conductistas y psicofarmacológicas puede considerarse como la terapéutica que por el momento ofrece mejores resultados. Así se confirma en el estudio de seguimiento de Tomás y cols.⁽²⁾ que revisa la evolución y respuesta al tratamiento en 73 niños y adolescentes.

Para Tomás y cols.⁽²⁾ el antidepresivo más eficaz en el control de obsesiones y compulsiones es la clomipramina (CLM). Sus resultados de remisión clínica se obtienen en un 59.49% de los casos tratados con este fármaco, porcentaje superior al obtenido con cualquier otro antidepresivo. Mejorías semejantes, con reducción superior al 46% en la sintomatología en el 74% de 19 pacientes, fueron recogidas por Flament y cols.⁽³⁾ en un estudio doble ciego también con clomipramina, aunque previamente Rapoport y cols.⁽⁴⁾ no habían encontrado diferencias significativas a favor de la clomipramina en adolescentes obsesivos. Aparte de criterios de selección y mejoría, y de duración del tratamiento, la dosificación resulta ser una variable de capital importancia.

Trabajos recientes realizados con grupos control también refieren mejoría significativa con la clomipramina en menores obsesivos. A las ocho semanas de tratamiento la mejoría es significativamente superior a la observada con placebo⁽⁵⁾. En éste y otros estudios se aprecia un hecho interesante: los pacientes obsesivos responden al placebo en un porcentaje notablemente pequeño comparados con otros trastornos psicopatológicos (5-8% frente a 30-40%).

Estudios de concentración de serotonina (5-HT) y de actividad de la monoaminoxidasa (MAO) plaquetarias han puesto de manifiesto una doble asociación: 1) entre la gravedad de la sintomatología y los niveles más bajos de 5-HT, y 2) entre altas concentraciones de 5-HT y mejor respuesta a la clomipramina⁽⁶⁾.

Entre los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) la Fluoxetina (FXT) viene siendo el más estudiado^(7,8), incluso con estudios controlados⁽⁹⁾; por ello se considera a la FXT al menos tan eficaz como la CLM en los trastornos obsesivos de menores⁽¹⁰⁾.

Las pautas básicas de medicación exigen: a) el incremento progresivo de dosis hasta un máximo de 5 mg/kg/

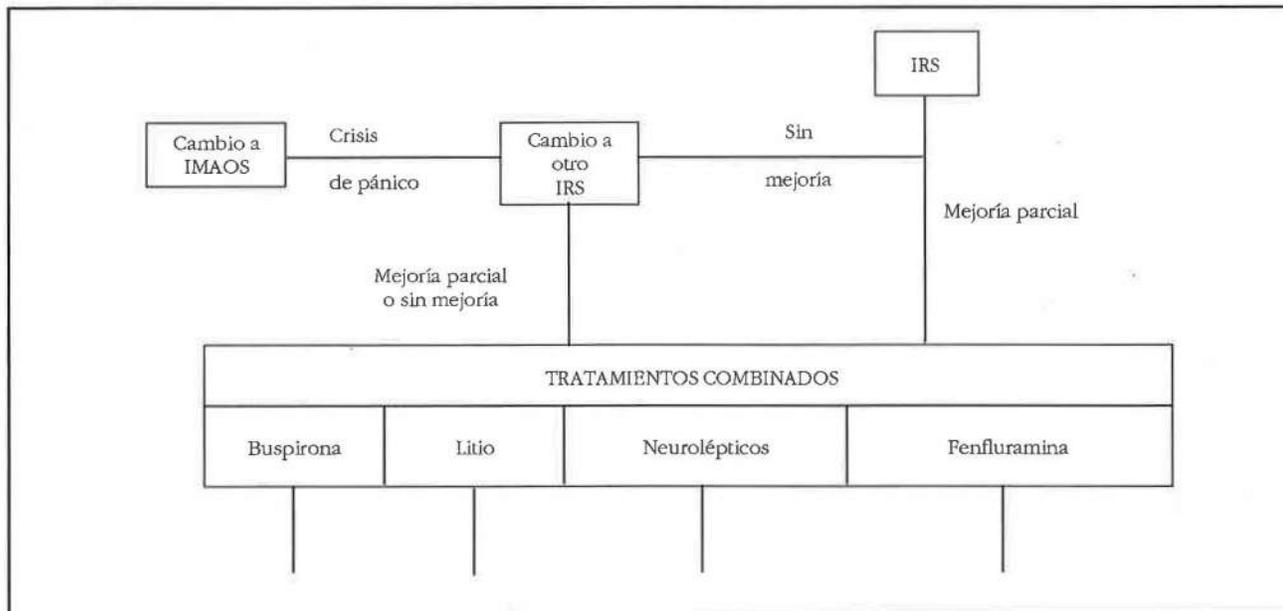


Figura 1. Primeros pasos del algoritmo según Goodman y cols. para el tratamiento biológico del TOC. IRS: Inhibidores de Recaptación de Serotonina (CLM, FXT, Fluvoxamina, Sertralina o Paroxetina).

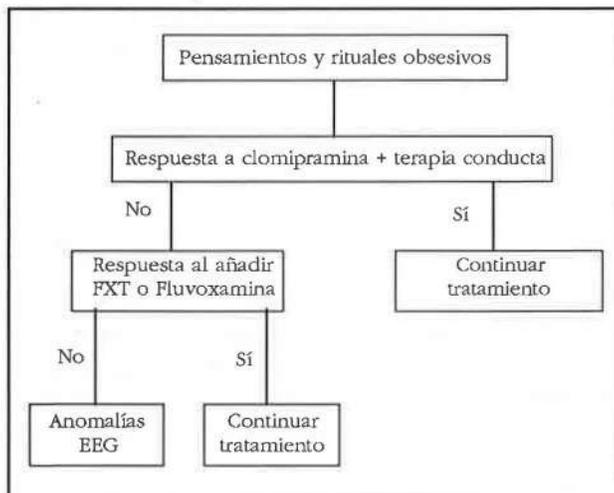


Figura 2. Primera parte del árbol de decisión para el tratamiento del TOC según Vallejo Ruiloba.

día para la CLM o de hasta 60 mg/día con la FXT; y b) el mantenimiento de la dosis óptima durante doce semanas hasta comprobar la respuesta terapéutica⁽⁴⁾. En el caso de la CLM los mayores problemas prácticos son debidos a: 1)

La falta de relación dosis respuesta, incluso nivel plasmático-respuesta; 2) las diferencias individuales de dosis-nivel plasmático, y 3) los efectos colaterales, parcialmente relacionados con las dosis y el nivel plasmático. Con la FXT tampoco parece existir una relación nivel plasmático-respuesta, aunque en casos resistentes a 20 mg conviene aumentar la dosis si no hay respuesta tras ocho semanas.

Las formas rebeldes al tratamiento con CLM, FXT u otros ISRS son orientadas a tratamientos combinados en los algoritmos o árboles de decisión que abordan la cuestión, como los de Vallejo⁽¹¹⁾ y Goodman y cols.⁽¹²⁾. Interesa señalar una diferencia importante entre ambos árboles: mientras que el de Goodman orienta el tratamiento a la asociación de CLM o ISRS con otros fármacos, Vallejo establece un paso intermedio en el que recomienda que la CLM se asocie a un ISRS, y sólo después de comprobada su ineficacia se asocia CLM o ISRS a carbamacepina, neurolépticos, litio u otros fármacos menos experimentados. En los 6 casos estudiados por Simeon y cols.⁽¹³⁾ y en los dos presentados en este trabajo se aprecian mejorías importantes al asociar CLM y FXT después de no haber respondido a la CLM sola, en los casos de Simeon, o a la CLM primero y a la FXT después.

182 MATERIAL Y MÉTODO

Caso A: Varón de 18 años, diagnosticado seis meses atrás de TOC, con obsesiones ritualizadas compulsivamente en limpieza, aseo y vestido, orden de gran cantidad de sus hábitos cotidianos (comida, horarios) y finalización de tareas escolares y de la actividad familiar (frutería). También pensamientos ordenados y rituales mentales. Todo ello le había conducido a un estado de alta ansiedad, expresiones de desesperanza y temor a la pérdida de la razón, refugio obsesivo en la madre y hermana mayor, y abandono de sus estudios (COU). El tratamiento inicial fue de psicofármacos y dos entrevistas semanales de apoyo hasta comenzar una psicoterapia cognitivo-conductista cuando el nivel de ansiedad lo permitiera; también se orientó la actitud de la familia.

El tratamiento con CLM se fue aumentando en 37,5 mg cada cinco días hasta 187,5 mg/día. La dosis no se incrementó por los efectos colaterales (sedación, temblor fino, palpitations con taquicardia, sudoración profusa y somnolencia diurna), y los cambios favorables fueron mínimos.

Tras diez semanas se redujo la CLM en 9 días a 37,5 mg/día y se añadieron 20 mg/día de FXT. Los efectos colaterales disminuyeron en los primeros días y la mejoría clínica pudo apreciarse claramente en tres semanas. Comenzó a cumplir las directivas terapéuticas de retraso en las compulsiones, disminución de la repetición de rituales y parada del pensamiento, comenzó a realizar tareas académicas sencillas y a ir a clase, manifestaba menos sufrimiento por los pensamientos obsesivos y las compulsiones. La impresión de padres y terapeutas era de franca mejoría, la ansiedad poco perturbadora y su actividad diaria tendente a la normalidad.

Los niveles plasmáticos de CLM: (63 mmol/L) y Desmetilclomipramina (DMCLM): (132 mmol/L) a las cinco semanas del tratamiento combinado se encontraban dentro del rango no tóxico (CLM + DMCLM: 150-1270 mmol/L), y no se apreciaban síntomas adversos secundarios a estos fármacos.

A los cuatro meses de tratamiento la variedad de obsesiones se había reducido a unas pocas de orden y aseo, el sufrimiento personal por ellas era muy escaso por dominarlas fácilmente, y el grado de interferencia con la vida diaria resultaba despreciable. Perdió su curso de COU pero repite con rendimiento medio y buen nivel de adaptación global.

Caso B: Varón de 17 años que a raíz de conflictos con dos compañeros comenzó a mostrarse irritable al contrariarle en casa cuando realizaba actos ritualizados para entrar en las habitaciones; también pedía a la madre que le repitiera que no iba a convertirse en subnormal si se le olvidaba algún ritual, o a exigir repeticiones literales de frases. Refería obsesiones con la juventud y repulsión a los ancianos con temor a contaminarse de su vejez. Se veía obligado a pensar en actos del colegio que debía reaccionar mentalmente un número determinado de veces. Mostraba gran inquietud ansiosa, hasta el grado de serle difícil mantenerse sentado y necesitar negar ideas o frases de la entrevista y que las negase la madre, llegando a la agresión verbal o física en caso contrario. Para dormir también debía estar la madre a su lado y calmarle con afirmaciones relativas a sus obsesiones.

El padre tiene una personalidad de acusados rasgos compulsivos y perfeccionistas. El paciente presentaba desde hace más de dos años tics verbales y de movimientos de cabeza más acusados en los últimos meses, y tendencia a la espasmofemia clónica.

Tras administrarle 20 mg/día de FXT durante cuatro semanas sin resultados favorables se administró Propericiazina (hasta 50 mg/día) durante un mes sin cambios notables en la sintomatología. Se redujo a 10 mg/12 h. y se añadió CLM a dosis crecientes cada tres días hasta 225 mg/día, lo que permitió un diálogo más sosegado y una disminución de la inquietud en las primeras dos semanas con esta dosis, pero coincidió con hipotensión, taquicardia y sensación de mareo. Reducida a 150 mg/día se apreció una disminución de la intensidad de los pensamientos obsesivos, una disminución de los tics y un control de las compulsiones, así como una disminución de las reacciones impulsivo agresivas cuando la madre no cumplía sus exigencias. Se incorporó a clases sin participar en evaluaciones, pero mantenía una buena relación con sus amigos en recreos y tiempo libre.

Durante esta mejoría empezó a presentar episodios de gran abatimiento, ansiedad y refugio en la cama, tanto en días de colegio como en los fines de semana; los episodios duraban horas o pocos días y no parecían responder a desencadenantes externos, acompañándose de la idea intrusiva de que iba a recaer en sus obsesiones y compulsiones o a perder la razón. A pesar de las directrices y el entrenamiento terapéutico no era capaz de superar estos episodios distímicos.

El neuroléptico se redujo a 10 mg ocasionales, y la CLM a 37,5 mg/día, añadiéndose 20 mg/día de FXT. A las cuatro semanas los episodios distímicos habían disminuido en intensidad hasta el punto de ser dominables, no metiéndose en la cama y acudiendo a sus clases. La capacidad de introspección y autocontrol también mejoraron notablemente. Los niveles plasmáticos de CLM (76 mmol/L) y DMCLM (153 mmol/L), a las cuatro semanas de instaurar la asociación, estaban en rango terapéutico no tóxico, y no presentaba efectos adversos.

Nueve meses después se mantiene el tratamiento y también la evolución favorable, aunque ha disminuido su capacidad de rendimiento académico y persisten distimias leves que no le impiden continuar con su asistencia a clases y la relación con compañeros.

DISCUSIÓN

En los dos casos motivo de estudio las dosis máximas de CLM en mg/kg fueron de 3,6 mg/kg/día y 2,8 mg/kg/día. En ambos se decidió no incrementar la dosis por los efectos colaterales adversos, pero en otros casos de adolescentes obsesivos tampoco se han superado los 3-4 mg/kg/día, ya sea por precaución subjetiva o por la aparición de efectos secundarios. Dada la falta de correspondencia dosis/nivel plasmático y nivel plasmático/respuesta en el caso de la CLM el incremento hasta altas dosis no tiene una justificación generalizada evidente, y en los casos en que se haga debería controlarse mediante estudios cardiológicos y análisis de nivel plasmático a partir de los 3 mg/kg/día dados los riesgos que tales dosis conllevan.

La respuesta a la FXT tampoco se ha mostrado dependiente del nivel plasmático de este fármaco⁽¹³⁾.

La asociación de FXT a antidepresivos tricíclicos en casos resistentes de tipo depresivo u obsesivo y la mejoría clínica consecuente viene siendo referida en diversos artículos, tanto en adultos como en menores⁽¹³⁻¹⁶⁾. Esta asociación parece que siempre se hace añadiendo el ISRS al tricíclico y no al revés, lo que merece estudiarse para aclarar si, como parece, el ISRS actúa más rápidamente debido a que el tricíclico ha realizado la labor previa de sensibilizar a los receptores postsinápticos. En tal caso los ISRS actuarían potenciando esos receptores ya sensibilizados.

Con la convicción no comprobada de que no se trata de un efecto puramente aditivo sino de que existe una

potenciación entre antidepresivos con mecanismos de acción no idénticos, se viene estudiando este tipo de asociación psicofarmacológica.

Inicialmente se han descrito casos en los que la concentración plasmática del tricíclico aumentaba hasta niveles tóxicos^(17, 18) muy probablemente debido a interacciones farmacocinéticas (unión a proteínas, metabolización hepática). La interacción más importante parece ser la que tiene lugar en el catabolismo hepático de los antidepresivos, que se realiza a través de algunos de los Citocromos P450. El P450 IID6 hidroxila la FXT, la CLM y otros ISRS y tricíclicos⁽¹⁹⁾. Además estas enzimas están sujetas a mecanismos genéticos que dan lugar a individuos metabolizadores lentos y normales. El alelo causante del fenotipo metabolizador lento se transmite con carácter recesivo, estando situado en el 22 par cromosómico⁽²⁰⁾.

Los metabolizadores lentos serían los más propensos al aumento del tricíclico, aunque existen otros factores que merecen estudiarse, como las dosificaciones o el tiempo durante el que se ha administrado cada fármaco antes de la asociación. Tampoco se han realizado estudios en suficiente cantidad de individuos como para conocer si en los menores los genotipos de los citocromos son igual de efectivos (activos) que en los adultos, y por tanto están sujetos a las mismas condiciones de expresión fenotípica porque, por ejemplo, la metabolización de antidepresivos es más rápida a menor edad. Igualmente se desconocen las interferencias con las hormonas sexuales que, también, son metabolizadas por los citocromos P450.

Se sabe que el P450 IID6 está presente en el tejido cerebral, pero no si ya lo está en la infancia y la adolescencia o a qué edad comienza a manifestarse este fenotipo en el tejido cerebral (genotipo efectivo).

En la actualidad los diversos estudios de estas asociaciones no descubren incrementos notables del tricíclico, probablemente porque las dosis tienden a ser menores que las utilizadas en monoterapia. En lo referente al TOC en menores, ni los pacientes de Simeon y cols.⁽¹³⁾ ni los dos aquí descritos muestran niveles plasmáticos altos de CLM; tampoco se han manifestado efectos colaterales que puedan hacer pensar en su potenciación por la FXT. Los niveles alcanzados, a dosis de 0,6 mg/kg/día están dentro de los valores bajos del rango admitido como terapéutico. El haberlos realizado una vez que la FXT alcanza su estado estable hace suponer que también las interacciones, farmacocinéticas y farmacodinámicas, estarán estabilizadas.