



NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Alejandro Sanz Giancola; Claudia Ruiz Zuluaga

sirgiancola@gmail.com

sistema dopaminérgico y glutamatérgico; terapias biológicas no farmacológicas

dopaminergic system, glutamatergic system, non-pharmacological biological therapies

RESUMEN

A pesar de existir un número limitado de tratamientos biológicos con indicación oficial para el trastorno obsesivo-compulsivo, la revisión bibliográfica permite encontrar múltiples dianas con evidencia científica que han demostrado seguridad y eficacia.

Desde hace décadas es sabido que el sistema serotoninérgico está implicado en la fisiopatología del TOC. Una amplia evidencia apoya que los ISRS son actualmente el tratamiento farmacológico de primera línea. Sin embargo, las tasas relativamente altas de resistencia al tratamiento en el TOC, oscilando entre el 40 y el 60% de los casos, han llevado a la investigación de la dopamina y, más recientemente, del glutamato en su fisiopatología.

Fuera de ficha técnica, los antipsicóticos son la principal clase de fármacos utilizados como estrategia de combinación en el tratamiento del TOC, contando con la evidencia científica de mayor calidad. Aproximadamente un tercio de los pacientes con TOC resistentes al tratamiento responderán al aumento de antipsicóticos, especialmente a la risperidona y aripiprazol a dosis bajas.

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Los resultados de los estudios de imagen, los estudios genéticos y los estudios bioquímicos del líquido cefalorraquídeo respaldan el papel del sistema glutamatérgico en la neurobiología del TOC. Aunque se necesitan estudios más amplios para confirmar la eficacia de los agentes glutamatérgicos en el tratamiento del TOC; la memantina, lamotrigina y N-acetilcisteína han demostrado ser eficaces y bien tolerados como tratamiento complementario.

También se ha encontrado resultados concluyentes en otras terapias biológicas no farmacológicas como la terapia magnética transcraneal, la neurocirugía ablativa y la estimulación cerebral profunda en pacientes refractarios.

ABSTRACT

Despite the limited number of biological treatments with official indications for obsessive-compulsive disorder, the bibliographic review allows us to find multiple targets with scientific evidence that have demonstrated safety and efficacy.

It has been known for decades that the serotonergic system is involved in the physiopathology of OCD. Extensive evidence supports that SSRIs are currently the first-line pharmacological treatment. However, relatively high rates of treatment resistance in OCD, ranging from 40-60% of cases, have led to the investigation of dopamine and, more recently, glutamate in its physiopathology.

Off-label, antipsychotics are the main class of drugs used as a combination strategy in the treatment of OCD, with the highest quality scientific evidence. Approximately one third of patients with treatment-resistant OCD will respond to an increase in antipsychotics, especially risperidone and aripiprazole at low doses.

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Results from imaging studies, genetic studies and cerebrospinal fluid biochemical studies support a role for the glutamatergic system in the neurobiology of OCD. Although larger studies are needed to confirm the efficacy of glutamatergic agents in the treatment of OCD, memantine, lamotrigine and N-acetylcysteine have been shown to be effective and well tolerated as adjunctive treatment.

Conclusive results have also been found for other non-pharmacological biological therapies such as transcranial magnetic therapy, ablative neurosurgery and deep brain stimulation in refractory patients.

INTRODUCCIÓN

1. Terapias biológicas aprobadas por la FDA con indicación en el TOC:

A pesar de ser múltiples las terapias biológicas que han demostrado algún tipo de beneficio en el abordaje del trastorno obsesivo compulsivo; son a su vez escasas las que se encuentran dentro de ficha técnica, es decir, las que poseen indicación oficial para su uso en TOC. La *Food and Drug Administration*, como institución oficial, contempla únicamente los ISRS Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina y Paroxetina; como antidepresivo tricíclico únicamente la Clomipramina; y en caso de refractariedad farmacológica la EMTr profunda de alta frecuencia sobre el córtex prefrontal dorsomedial/córtex cingulado anterior (1) y la estimulación cerebral profunda.

2. Tratamiento psicofarmacológico de elección y TOC resistente al tratamiento:

Una amplia evidencia apoya que los ISRS son eficaces para tratar los síntomas del TOC, y con un perfil de efectos secundarios favorable en relación con la clomipramina, son actualmente (hasta la dosis máxima autorizada) el tratamiento farmacológico de primera línea (2).

Lo que constituye la "capacidad de respuesta" al tratamiento del TOC sigue siendo controvertido, aunque una definición comúnmente utilizada es la mejoría del 25%-35% en la Escala Obsesiva Compulsiva de Yale-Brown con respecto al valor inicial.

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

3. Algoritmo farmacológico del TOC resistente a tratamiento:

Cuando los pacientes no responden (o no pueden tolerar los ISRS), la evidencia apoya las siguientes estrategias de abordaje psicofarmacológico (3):

A. Optimizar la dosis y la duración del tratamiento:

Es un primer paso razonable. Se ha demostrado que las dosis que superan el máximo típico establecido por los fabricantes son eficaces. Se ha demostrado que las dosis altas de ISRS superan en eficacia a las dosis medias o bajas. Las actuales directrices prácticas de la Asociación Americana de Psiquiatría recomiendan la prescripción ocasional de dosis tan altas como escitalopram 60 mg/d, fluoxetina 120 mg/d, fluvoxamina 450 mg/d, paroxetina 100 mg/d y sertralina 400 mg/d. Se recomienda esperar al menos entre 8-12 semanas (y al menos 4-6 semanas en la dosis máxima tolerable), para poder hablar de ineficacia terapéutica.

B. Cambiar a un agente diferente:

Si la respuesta a los ISRS es insuficiente a pesar de una dosis y duración adecuadas, el cambio a un agente alternativo es una estrategia válida. Las opciones incluyen otro ISRS, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) o clomipramina.

La clomipramina, un antidepresivo tricíclico, fue el primer agente que mostró su eficacia en el tratamiento del TOC. Los metaanálisis sugieren que la clomipramina puede ser más eficaz que los ISRS. Sin embargo, en comparación con los ISRS, la clomipramina se asocia a una mayor carga de efectos secundarios, incluidos los efectos anticolinérgicos (p. ej., sequedad de boca, estreñimiento), los efectos antihistaminérgicos (p. ej., sedación, aumento de peso), los efectos antialfa-adrenérgicos (p. ej., hipotensión), el potencial arritmogénico (que requiere la monitorización del ECG) y la reducción del umbral de convulsiones. Para reducir el riesgo de toxicidad, deben evitarse las dosis de clomipramina que superen el máximo de 250 mg establecido por la FDA.

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

C. Combinación con otro medicamento

Cuando la monoterapia no produce una respuesta adecuada, un siguiente paso razonable es tratar con un medicamento complementario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las Fuentes de información utilizadas son:

1- Guías Clínicas de tratamiento de los trastornos mentales que incluyan el TOC.

2-Revision bibliográfica a través de PubMed de los últimos 6 años utilizando los descriptores de *obsessive-compulsive disorder, dopaminergic system, glutamatergic system, non-pharmacological biological therapies*.

3- Otros artículos, capítulos de libros o monografías que pudiesen aportar información de especial relevancia, cuyo contenido no este incluido en las búsquedas previas.

RESULTADOS

4. Terapias biológicas seguras y eficaces: más allá del tratamiento de elección:

4.1. Terapias farmacológicas:

4.1.1. Agentes		dopaminérgicos
4.1.2. Agentes		glutamatérgicos
4.1.3. Otros	tratamientos	farmacológicos

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

4.2. Terapias no farmacológicas:

4.2.1. Estimulación cerebral no invasiva

A. Estimulación magnética transcraneal (TMS):

- TMS repetitiva (rTMS)

- TMS profunda (dTMS)

4.2.2. Procedimientos invasivos:

B. Estimulación cerebral profunda

C. Neurocirugía

4.1.1. Agentes dopaminérgicos:

Los antipsicóticos son la principal clase de fármacos utilizados como estrategia de combinación en el tratamiento del TOC, y cuentan con la evidencia científica de mayor calidad.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con TOC resistentes al tratamiento responderán al aumento de antipsicóticos; esta tasa puede ser algo mayor en los pacientes con tics motores coexistentes o síndrome de Tourette (4,5).

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Aunque se han estudiado varios antipsicóticos diferentes, un metaanálisis reciente encontró que la risperidona tenía la mayor eficacia, mientras que otro también se atreve a apuntar una eficacia comparable para el aripiprazol (6,7,).

Se recomiendan dosis bajas de antipsicóticos (por ejemplo, risperidona hasta 3 mg/día, aripiprazol hasta 15 mg/día) debido a sus efectos adversos asociados, que incluyen el aumento de peso, el síndrome metabólico y la discinesia tardía (esta última ocurre con menos frecuencia con los antipsicóticos atípicos que con los típicos) (8-11).

4.1.2. Agentes glutamatérgicos:

Desde hace décadas es sabido que el sistema serotoninérgico está implicado en la fisiopatología del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Sin embargo, las tasas relativamente altas de resistencia al tratamiento en el TOC, oscilando entre el 40 y el 60% de los casos, han llevado a la investigación de la dopamina y, más recientemente, del glutamato en la fisiopatología del TOC (12).

Los resultados de los estudios de imagen, los estudios genéticos y los estudios bioquímicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) respaldan el papel del sistema glutamatérgico en la neurobiología del TOC (13-16).

La disfunción del circuito córtico-estriatal-tálamo-cortical (CSTC) está implicada en la fisiopatología del TOC. El circuito CSTC está compuesto por vías reguladas por glutamato; e incluye entre otros a la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza orbitofrontal y cingulada anterior (OFC y ACC) (17).

El modelo de circuito córtico-estriatal-tálamo-cortical (CSTC) para el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC):

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Se hipotetiza que la hiperactividad de la vía directa facilita las compulsiones en el TOC. Esta hiperactividad se caracteriza por la entrada excitadora de glutamato desde la corteza hasta el estriado, lo que provoca la desinhibición del tálamo hacia la corteza prefrontal.

Los agentes glutamatérgicos para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo funcionan para reducir la transmisión de glutamato por varios mecanismos:

A. Antagonismo del receptor NMDA:

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA que en general se tolera bien. Tres ECA independientes han mostrado efectos positivos significativos en los síntomas del TOC cuando la memantina se utilizó como complemento de los ISRS (18-20).

Los ensayos abiertos de memantina en monoterapia o como complemento de los ISRS también mostraron una mejora significativa de los síntomas del TOC (21-23).

Un metaanálisis reciente descubrió que los sujetos que recibían en combinación memantina mostraban una reducción significativa de los síntomas del TOC y tenían 3,61 veces más probabilidades de responder al tratamiento que los que recibieron placebo (24).

C. Modulación glutamatérgica a través de los transportadores gliales:

La N-acetilcisteína (NAC) es uno de los fármacos que cuenta con mayor respaldo. De 5 ensayos aleatorios controlados con placebo en los que se añadió a la monoterapia con ISRS, 3 mostraron una mayor eficacia para reducir los síntomas del TOC en comparación con el placebo. Un pequeño ensayo abierto reciente en el TOC pediátrico mostró efectos positivos de la NAC como complemento de los ISRS en los síntomas del TOC. (25,28).

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

D. Inhibición de la liberación sináptica de glutamato:

Los efectos del aumento de topiramato en el TOC resistente al tratamiento no son concluyentes. La lamotrigina mostró efectos positivos sobre los síntomas del TOC en dos ECA diferentes como complemento de los ISRS en pacientes con TOC resistente al tratamiento. En pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con síntomas de TOC, la lamotrigina adyuvante también redujo significativamente la gravedad de los síntomas del TOC (29,34).

Una revisión sistemática y metaanálisis revisó la literatura existente sobre los ensayos clínicos con agentes glutamatérgicos en adultos con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) para estimar el tamaño del efecto global. Los estudios elegibles fueron ensayos controlados aleatorios doble ciego que probaron la eficacia del tratamiento complementario con un agente glutamatérgico en pacientes con TOC. La lamotrigina tuvo el RR más alto para la respuesta; sin embargo, como su eficacia se probó en sólo un ensayo, su superioridad sobre los otros agentes no puede concluirse con seguridad (35).

4.1.3. Otros tratamientos farmacológicos

La inflamación y la liberación de citoquinas inflamatorias afectan a los circuitos cerebrales que implican tanto la recompensa como la sensibilidad a las amenazas. Cada vez hay más pruebas de la disfunción de la función inmunológica en la patogénesis de un subconjunto significativo de pacientes con TOC.

La terapia inmunomoduladora representa un nuevo campo de investigación en el TOC. Mientras que el tratamiento con antimicrobianos ha dado resultados inconsistentes, otros moduladores inmunológicos, como el celecoxib y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos no específicos, han producido algunos resultados positivos, estos últimos solo en un subconjunto de jóvenes (36-38).

4.2. Terapias no farmacológicas:

4.2.1. Estimulación cerebral no invasiva

Estimulación magnética transcraneal (TMS):

- TMS repetitiva (rTMS):

Un reciente metaanálisis examinó los efectos de la rTMS de alta frecuencia o de baja frecuencia en las regiones cerebrales más comunes que son objeto de tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC): el córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC), el área motora suplementaria (SMA) y la corteza orbitofrontal (OFC). La reducción de los síntomas del TOC se midió mediante la mejora de las puntuaciones en la Escala YBOCS (39).

- TMS profunda (dTMS):

La dTMS de alta frecuencia sobre la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada anterior mejoró significativamente los síntomas del TOC y puede ser considerada como una intervención potencial para los pacientes que no responden adecuadamente a las intervenciones farmacológicas y psicológicas (40).

4.2.2. Procedimientos invasivos:

B. Estimulación cerebral profunda:

Un número significativo (10-40%) de pacientes no responden a ninguna terapia disponible y sufren síntomas y disfunciones graves y duraderas. (41-43).

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Para este grupo de pacientes altamente refractarios, la neurocirugía ablativa y la estimulación cerebral profunda (DBS) siguen siendo modalidades a considerar. Estos procedimientos suelen administrarse como complemento de los tratamientos farmacológicos existentes.

La DBS se considera un tratamiento experimental, pero cuenta con una "dispositivo humanitario de exención" de la FDA para el TOC refractario grave (44).

C. Neurocirugía

Los procedimientos neuroquirúrgicos estereotácticos para el TOC intratable están disponibles desde hace más de 50 años (45). Los procedimientos incluyen la cingulotomía anterior dorsal y la capsulotomía anterior y se reservan para los pacientes más graves que no responden al tratamiento. Una revisión sistémica con 10 estudios y 193 participantes sugirió que ambos procedimientos eran eficaces (46).

En resumen, los estudios sobre la DBS y la neurocirugía ablativa han demostrado que estas técnicas son clínicamente eficaces para este grupo de pacientes altamente refractarios y con discapacidades crónicas extremas.

Sin embargo, todavía no hay pruebas suficientes para determinar qué técnica elegir a nivel de cada paciente.

CONCLUSIONES

A pesar de existir un número limitado de tratamientos biológicos con indicación oficial para el trastorno obsesivo-compulsivo, la revisión bibliográfica permite encontrar múltiples dianas con evidencia científica que han demostrado seguridad y eficacia, si bien es cierto que la mayoría de dianas estudiadas muestran todavía resultados exploratorios y no del todo concluyentes.

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

Fuera de ficha técnica, los antipsicóticos son la principal clase de fármacos utilizados como estrategia de combinación en el tratamiento del TOC, contando con la evidencia científica de mayor calidad.

Los resultados de los estudios de imagen, los estudios genéticos y los estudios bioquímicos del líquido cefalorraquídeo respaldan el papel del sistema glutamatérgico en la neurobiología del TOC. Dentro de este grupo, la memantina, lamotrigina y N-acetilcisteína han demostrado ser eficaces y bien tolerados como tratamiento complementario, siendo respaldados por los estudios de mayor evidencia.

También se ha encontrado resultados concluyentes en otras terapias biológicas no farmacológicas como la terapia magnética transcraneal, la neurocirugía ablativa y la estimulación cerebral profunda en pacientes refractarios.

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

BIBLIOGRAFÍA

1. Food and Drug Administration. FDA permits marketing of transcranial magnetic stimulation for treatment of obsessive compulsive disorder. August 17, 2018. Desde <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-transcranial-magnetic-stimulation-treatment-obsessive-compulsive-disorder>
2. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, et al. Obsessive-compulsive disorder. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):52
3. Reilly R. Kayser. Pharmacotherapy for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. J Clin Psychiatry. Author manuscript; available in PMC 2021 Mar 8
4. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, et al; American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive- compulsive disorder. Am J Psychiatry. 2007;164(7 suppl):5–53
5. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, et al. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive- compulsive disorder. Mol Psychiatry. 2006;11(7):622–632
6. Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, et al. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatmentresistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo- controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(3):557–574
7. Albert U, Carmassi C, Cosci F, et al. Role and clinical implications of atypical antipsychotics in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, trauma-related, and somatic symptom disorders: a systematized review. Int Clin Psychopharmacol. 2016;31(5):249–258

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

8. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):52
9. Fineberg NA, Reghunandanan S, Simpson HB, et al; Accreditation Task Force of the Canadian Institute for Obsessive Compulsive Disorders. Obsessive-compulsive disorder (OCD): practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults. *Psychiatry Res*. 2015;227(1):114–125
10. Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(3):375–391
11. Carbon M, Kane JM, Leucht S, et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2018;17(3):330–340
12. Pallanti S, Quercioli L. Treatment refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(3):400-12
13. Brennan BP, Rauch SL, Jensen JE, Pope HG Jr. A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;73(1):24-31
14. International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative, OCD Collaborative Genetics Association Studies. Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2018;23(5):1181-8

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

15. Bhattacharyya S, Khanna S, Chakrabarty K et al. Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(12):2489-96
16. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(9):1735-40
17. Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2021;178(1):17-29
18. Haghghi M, Jahangard L, Mohammad-Beigi H 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 (Berl)* 2013;228(4):633-40
19. Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A et al. Memantine; add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2013;47(2):175-80
20. Modarresi A, Sayyah M, Razooghi S et al. Memantine augmentation improves symptoms in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2018;51(6):263-9
21. Aboujaoude E, Barry JJ, Gamel N. Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(1):51-5

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

22. Feusner JD, Kerwin L, Saxena S, Bystritsky A. Differential efficacy of memantine for obsessive-compulsive disorder vs. generalized anxiety disorder: an open-label trial. *Psychopharmacol Bull* 2009;42(1):81-93
23. Bakhla AK, Verma V, Soren S, Sarkhel S, Chaudhury S. An open-label trial of memantine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Ind Psychiatry J* 2013;22(2): 149-52
24. Modarresi A, Chaibakhsh S, Koulaeinejad N, Koupaei SR. A systematic review and meta-analysis: memantine augmentation in moderate to severe obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2019;282:112602
25. Afshar H, Roohafza H, Mohammad-Beigi H et al. N-acetylcysteine add-on treatment in refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(6):797-803
26. Paydary K, Akamaloo A, Ahmadipour A et al. N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2016;41(2):214-9
27. Ghanizadeh A, Mohammadi MR, Bahraini S et al. Efficacy of n-acetylcysteine augmentation on obsessive compulsive disorder: a multicenter randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Iran J Psychiatry* 2017;12(2): 134-41
28. Li F, Welling MC, Johnson JA et al. N-acetylcysteine for pediatric obsessive-compulsive disorder: a small pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2020;30(1): 32-79

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

29. Berlin HA, Koran LM, Jenike MA et al. Double-blind, placebo- controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72(5):716-21
30. 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(10):976-81
31. 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(11):613-7
32. Bruno A, Mico U, Pandolfo G et al. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2012;26(11):1456-62
33. 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(2):104-14
34. Poyurovsky M, Glick I, Koran LM. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. *J Psychopharmacol* 2010;24(6):861-6
35. Zacharias G. Laoutidis, MDa,*; Georgia E. Lekka, MDb; and Kanellos T. Kioulos, MDc. Glutamatergic Agents as Add-On Medication for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 77:12, December 2016

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

36. Burchi E, Pallanti S. (2018). Antibiotics for PANDAS? Limited evidence: review and putative mechanisms of action. *Prim Care Companion CNS Disord* 20(3). doi: 10.4088/pcc.17r02232
37. Shalbafan M, Mohammadinejad P, Shariat SV, Alavi K, Zeinoddini A, Salehi M, et al. (2015). Celecoxib as an adjuvant to fluvoxamine in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry* 48:136–140
38. Spartz EJ, Freeman GM Jr, Brown K, Farhadian B, Thienemann M, Frankovich J (2017). Course of neuropsychiatric symptoms after introduction and removal of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a pediatric observational study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 27:652–659
39. Lusicic A, Schruers KRJ, Pallanti S, Castle DJ (2018). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14:1721.
40. Lior Carmi, Uri Alyagon, Noam Barnea-Ygael, Joseph Zohar, Reuven Dar, Abraham Zangen, Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients, *Brain Stimulation*, Volume 11, Issue 1, 2018, Pages 158-165
41. Fineberg NA, Gale TM (2005). Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:107–129.
42. Denys D (2006). Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 29:553–84, xi.

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

43. Gupta A, Shepard MJ, Xu Z, Maiti T, Martinez-Moreno N, Silverman J, et al. (2019). An international radiosurgery research foundation multicenter retrospective study of gamma ventral capsulotomy for obsessive compulsive disorder. *Neurosurgery* 85:808–816.
44. US Food and Drug Administration (2009). Humanitarian Device Exemption (HDE) [WWW Document]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfhde/hde.cfm?id=H050003>.
45. Miguel EC, Lopes AC, McLaughlin NCR, Norén G, Gentil AF, Hamani C, et al. (2019). Evolution of gamma knife capsulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 24:218–240.
46. Brown LT, Mikell CB, Youngerman BE, Zhang Y, McKhann GM II, Sheth SA (2016). Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. *J Neurosurg* 124:77–89.

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN EL TOC: MAS ALLÁ DEL SISTEMA SEROTONINERGICO