

ESTUDIO ABIERTO DE FLUVOXAMINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Roxana VIVAR¹, Cecilia ADRIANZEN², Beatrice MACCIOTTA³,
Zoila PACHECO⁴, Jorge CASTRO⁵ y Enrique MACHER⁶

Se hace una revisión breve del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), con énfasis en el tratamiento de niños y adolescentes. Se presenta los resultados de un estudio abierto de 16 semanas con fluvoxamina realizado con 20 niños y adolescentes con diagnóstico de TOC según criterios DSM-IV. Se excluyeron pacientes con alto riesgo suicida, psicosis, enfermedad médica significativa, consumo de sustancias psicoactivas y en psicoterapia. Se empleó la escala Yale-Brown para TOC, versión niños y adolescentes (N-Y-BTOC), y las escalas de Impresión Clínica Global (ICG). El análisis estadístico se realizó con la prueba de t (dos colas). Luego de un periodo de dos semanas libre de fármacos, 8 niñas y 12 niños, iniciaron fluvoxamina. El promedio de dosis empleada fue 180 mg/día. El análisis comparativo de los valores finales vs. basales de las escalas N-Y-BTOC e ICG-severidad de la enfermedad, fue altamente significativo ($p < 0.000$). Los efectos secundarios más frecuentes fueron: somnolencia (55%); cefalea (50%); sensación de boca seca (25%); y náuseas (20%). Un paciente no toleró el medicamento y tuvo que ser retirado del estudio. Se concluye que la fluvoxamina es un fármaco antiobsesivo eficaz y bien tolerado por los niños y adolescentes, y que su empleo es seguro si se siguen las recomendaciones internacionales para su uso.

PALABRAS-CLAVE: Trastorno obsesivo-compulsivo - Niños y adolescentes - Tratamiento - Fluvoxamina.

AN OPEN LABEL FLUVOXAMINE TRIAL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

A brief review of obsessive-compulsive disorder (OCD) with emphasis on the treatment of children and adolescents is presented. An open-label 16 week fluvoxamine trial in 20 children and adolescents with DSM-IV diagnosis of OCD was completed. Exclusion criteria included high risk of suicide, psychosis, significant medical illness, substance abuse and current use of psychotherapy. The children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS) and the Global Clinical Impression (GCI) scales were used to rate outcome. A statistical analysis was carried out with two-tailed t test. After a two-week washout period, eight girls and twelve boys were administered fluvoxamine at an average dose of 180 mg/day. CY-BOCS and GCI - illness's severity, was highly significant ($p < 0.000$). Most common side effects were somnolence (55%), headache (50%), dry mouth (25%) and nausea (20%). One patient dropped out due to non toleranceto the medication. Fluvoxamine is a well-tolerated, effective anti-obsessive drug for children when used according to international recommendations.

KEY WORDS: Obsessive-compulsive disorder - Children and adolescents - Treatment - Fluvoxamine

INTRODUCCIÓN

El Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), es una enfermedad de curso crónico y muchas veces incapacitante (1). Con frecuencia se inicia en la infancia, pero desafortunadamente no es reconocida y permanece oculta por muchos años (2). Se caracteriza por la presencia de obsesiones y compulsiones recurrentes, que se presentan a despecho de la voluntad de la persona, causan malestar, son reconocidos como propios y absurdos, e interfieren con el funcionamiento de la persona que las padece (3). Los estudios epidemiológicos en adultos, señalan valores de prevalencia de vida para TOC de 2.5% y una prevalencia de seis meses de 1.6% (4). En el Perú, los estudios epidemiológicos encuentran una prevalencia de vida que va de 2.5 a 5.3% (5,6). Los estudios epidemiológicos de TOC realizados en poblaciones de niños y adolescentes, muestran valores de prevalencia de vida de 1.0 a 3.6%; y los estimados de prevalencia de TOC sub-clínico (es decir presencia de obsesiones o compulsiones sustanciales pero no lo suficientemente severas para cumplir todos los criterios del DSM-IV) oscilan entre 4 a 19% (7-11). El TOC ha sido descrito en niños de hasta 5 años de edad (12, 13); sin embargo, se acepta que la edad de inicio promedio es 10 años (7-12 años). En varones el inicio es más precoz, la relación varón/mujer en la infancia es 3/2 y esta tasa se iguala en la adolescencia (10).

En los últimos años, se ha avanzado en el conocimiento sobre etiopatogenia del TOC, y las principales líneas de investigación son: 1) genética y de familia (14-16); 2) TOC asociado a patología orgánica no genética: encefalitis, injurias de ganglios basales (hemorragias, infartos), traumáticas, infecciosas, tóxicas y autoinmune en relación a infecciones estreptocócicas. (11, 17); 3) Teorías serotoninérgicas que se expresan en el tratamiento; y 4) los estudios de neuroimagen

que contribuyen en el descarte de patología orgánica y en el desarrollo de nuevos modelos neurobiológicos (18,19).

Los criterios diagnósticos son los mismos que para los adultos con la atingencia que en los niños no es necesario el reconocimiento de lo absurdo de los síntomas (11,19). Una descripción fenomenológica de 70 casos de TOC en niños y adolescentes, destaca que la edad de inicio promedio es menor en los varones (9.6 ± 3.8 años en los varones y 11.0 ± 2.7 años en las niñas). Los rituales de lavado estuvieron presentes en el 85% de los casos, y en 48% estuvieron precedidos de obsesiones de contaminación. Otros síntomas frecuentes fueron: rituales de repetición en 51%, compulsiones de comprobación en 46% y obsesiones de contaminación en 40% (20). En otro estudio fenomenológico ($n=21$), se describe que el 90% tuvo obsesiones y compulsiones; y el resto, sólo compulsiones. Las obsesiones de contaminación se presentaron en el 52% de la muestra y las obsesiones de agresión/imágenes violentas en el 38%. Los rituales de repetición fueron los más frecuentes 76%, seguidos de los de lavado 67%, de orden y arreglo 62% y de comprobación en 57% (16). En niños y adolescentes se observa que generalmente se presentan varias obsesiones y compulsiones a la vez y que los síntomas van cambiando con el tiempo; pero sin un patrón de progresión definido. Los pacientes con sólo obsesiones o sólo compulsiones (que incluyen rituales mentales), son raros (19). Grados, en 1997, señaló que los niños pequeños presentan múltiples compulsiones con patrones motores que muchas veces semejan tics complejos; estos niños no pueden dar informes claros sobre si hay obsesiones que preceden estas compulsiones; y los niños mayores, peri-puberes, pueden tener más obsesiones que los pequeños (11).

Se sabe que de un tercio a la mitad de los pacientes con TOC, tienen o han tenido algún trastorno de ansiedad. Los trastornos

depresivos tienen una prevalencia de 20 a 73%; y al menos el 50% de los niños con Trastorno de Tourette, desarrollan síntomas obsesivo-compulsivos o TOC en la adultez. Un paciente con TOC tiene un riesgo 10 veces mayor de sufrir trastorno de tics crónico. La comorbilidad con trastornos de conducta y con trastorno de déficit de atención con hiperactividad, es también alta (10,11, 19, 21).

La evaluación del paciente con TOC debe considerar factores del desarrollo. Muchos niños presentan conductas obsesivo-compulsivas normales para ciertos estadios de desarrollo. La diferencia debe hacerse por el tiempo que ocupan, el contenido y la severidad de las mismas. La edad, temperamento del niño, el grado de desarrollo y habilidades del lenguaje, el ambiente familiar y cultural, las creencias acerca del TOC y las competencias cognoscitivas del niño, deben también ser tomadas en cuenta. Además, el evaluador debe buscar otros síntomas como jalarse el cabello, morderse las uñas, pellizcarse la cara y síntomas dismórficos (distorsión de imagen corporal). La evaluación también incluye el funcionamiento del niño y la adaptación a su familia, escuela y medio ambiente. En la historia personal y familiar, consignar antecedentes de trastornos psiquiátricos y médicos. Una historia familiar positiva para TOC, puede influenciar en las actitudes de los padres hacia el niño; mientras que la historia familiar de tics puede ser un factor predictor de respuesta farmacológica. En algunos casos, el inicio o las exacerbaciones de los síntomas obsesivo-compulsivos, pueden ir precedidas de infecciones del tracto respiratorio. Además de la entrevista clínica, se recomienda usar instrumentos de evaluación semiestructurados. Una evaluación integral permitirá elaborar un plan terapéutico adecuado. (10, 19)

El tratamiento incluye psicoterapia, farmacoterapia o ambas. La psicoterapia conductual es la empleada con mejores

resultados; la técnica exposición/prevencción de respuesta parece ser la más apropiada; sin embargo, técnicas cognoscitivas también resultan útiles. Otras modalidades de psicoterapia que pueden incluirse en el plan terapéutico son: psicoterapia psicodinámica y terapia de familia (11, 18). Se recomienda que los cuadros muy leves, en los que no hay un compromiso sustancial, sean monitorizados antes de iniciar un tratamiento específico. Si aparece alguna forma de malestar o compromiso del funcionamiento, se debe iniciar psicoterapia conductual u otras intervenciones psicosociales. Los casos leves y sin comorbilidad, se tratan con psicoterapia conductual; pero si el paciente presenta niveles elevados de ansiedad o problemas cognoscitivos que pudieran interferir la psicoterapia, se recomienda iniciar fármacos. Otras indicaciones para el inicio de fármacos son los cuadros moderados o severos (documentados con los puntajes de la escala Yale-Brown para TOC), con deterioro del funcionamiento del paciente, o con comorbilidad (depresión, ansiedad, o trastornos de conducta) (10, 19).

La observación clínica de la efectividad de la clomipramina en el TOC, ocurrida hace aproximadamente 30 años, constituyó un hito en el tratamiento y en el avance del conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad. Desde entonces, se han realizado diversos ensayos farmacológicos con medicamentos de acción serotoninérgica. Se ha demostrado la eficacia clínica de éstos frente a placebo y a otros fármacos antidepresivos no serotoninérgicos. Goodman et al., (1992), postularon que entre el 60 a 80% de los pacientes adecuadamente tratados responden a algún inhibidor de la recaptación de serotonina (22). La clomipramina (CMP) es la forma análoga clorada de la imipramina; además del bloqueo de serotonina, posee efectos a nivel adrenérgico, y en receptores de dopamina, acetilcolina e histamina. La desmetilclomipramina, metabolito de la CMP

es un potente inhibidor de la recaptación de norepinefrina. El primer informe sobre su eficacia clínica en la neurosis obsesiva, llamada así en ese tiempo, data de 1968. Desde entonces, se han realizado múltiples ensayos farmacológicos, en adultos, en los que se demuestra las propiedades antiobsesivas de este medicamento y su superioridad frente a placebo y frente a otros antidepresivos no serotoninérgicos (23 - 28). En niños y adolescentes con TOC, la CMP también ha demostrado ser eficaz; los síntomas secundarios más frecuentes son: boca seca, sedación, mareos, fatiga, tremor, cefalea, estreñimiento, visión borrosa y taquicardia. En niños y adolescentes, la dosis máxima recomendada es 5mg/k/día y se debe monitorear la función cardíaca y hepática (29 -31).

Actualmente, los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se emplean con éxito y son considerados de primera elección (32, 33). La fluvoxamina recibió aprobación de la FDA para ser usada como antiobsesivo en adultos en diciembre de 1994; y en marzo de 1997, fue aprobado para ser usado en niños de hasta 8 años de edad (10, 34). La fluvoxamina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y su absorción no se afecta por la ingesta de alimentos. El pico plasmático se alcanza entre 3 a 8 horas luego de la ingesta oral. La vida media es de aproximadamente 15 horas. La ligazón a proteínas plasmáticas va de 77 a 80%. Es metabolizada en el hígado a metabolitos inactivos, los mismos que son excretados en la orina. La vida media aumenta en la vejez y en hepatopatías. Inhibe a las isoenzimas de citocromo P450 1A2, 2C9 y 3A4 (muy importante esta última por las posibles interacciones medicamentosas); es decir, eleva las concentraciones plasmáticas de alprazolam (y probablemente otras benzodiazepinas), warfarina, teofilina, propranolol, clozapina, fenitofina, carbamazepina, fármacos tricíclicos incluyendo clomipramina, metadona, terfenadina y astemizol. La elevación de los

niveles plasmáticos de los dos últimos fármacos, han sido asociados con arritmias ventriculares. En estudios experimentales no se ha encontrado potencial epileptogénico. Los efectos secundarios más frecuentes son sedación, náuseas, anorexia, tremor y disfunción sexual. (35, 36)

En adultos, la fluvoxamina ha demostrado eficacia antiobsesiva sobre placebo (35, 37-39); Comparada con clomipramina y con otros antidepresivos, la eficacia antiobsesiva es similar y los efectos secundarios menores (40 - 42, 44). En niños y adolescentes, la fluvoxamina ha demostrado ser efectiva en disminuir síntomas obsesivo-compulsivos y depresivos, y es bien tolerada (43-45). Los efectos adversos más frecuentes son: agitación, hiperkinesia, somnolencia, insomnio, ansiedad, náuseas, dispepsia, pérdida de peso, tremor, dermatitis e hipomanía. Al igual que en los adultos, la dosis antiobsesiva, es mayor que la antidepresiva; la respuesta clínica puede presentarse luego de las 8 semanas de tratamiento. En este grupo etéreo se ha observado que durante las primeras semanas pueden empeorar los síntomas obsesivo-compulsivos, puede presentarse inquietud, y que la falla en responder a un ISRS no predice mala respuesta a otro ISRS (43, 45). En niños y adolescentes con TOC refractario o con comorbilidad, se han intentado estrategias de asociación de fármacos con clonazepam, haloperidol y risperidona; no se han estudiado predictores de respuesta clínica; la duración del tratamiento farmacológico es poco clara; y se cree que la psicoterapia cognitivo-conductual disminuiría la duración del requerimiento farmacológico. Se sabe que las suspensiones abruptas pueden ocasionar síndrome del retiro. (10, 19, 34, 36).

En otra modalidad de investigación, se seleccionaron 47 estudios con fármacos serotoninérgicos de adultos con TOC realizados entre 1975 y 1994. El criterio de selección fue el rigor metodológico, de modo

que sólo se incluyeron los estudio doble ciego. En estos estudios, la eficacia clínica de los fármacos empleados se midió con la escala Yale-Brown para TOC (Y-BTOC). Se encontró que la disminución de los puntajes en la escala Y-BTOC del fármaco con respecto al placebo fue: para clomipramina, 61.3%; para fluoxetina, 28,5%; para fluvoxamina, 28.2%; y para sertralina, 21.6%. Los ensayos que compararon clomipramina con fluoxetina y con fluvoxamina, mostraron eficacia semejante para ambos fármacos. Finalmente, CMP y fluvoxamina mostraron ser superiores a otros fármacos antidepresivos no serotoninérgicos (46). Un estudio semejante se realizó con poblaciones pediátricas y se encontró: 3 estudios doble ciego controlados (65 pacientes), 16 estudios abiertos (322 pacientes), y 23 casos reportados (41 pacientes). Estos trabajos informan que los ISRS poseen efectos clínicos benéficos; y que existen 13 indicaciones para su empleo. La mayor evidencia de efectividad de ISRS en adolescentes se encontró en depresión mayor y en TOC (47).

En este artículo, se presentan los resultados de un estudio abierto, no controlado, de 16 semanas de duración cuyo objetivo general fue evaluar la respuesta clínica, la seguridad y la tolerancia de fluvoxamina en una muestra de veinte niños y adolescentes con TOC. Este protocolo farmacológico es parte de un Programa de Atención Integral para Niños y Adolescentes con TOC que, además del tratamiento farmacológico, incluye psicoterapia cognitivo-conductual, estudios de familia, psicoterapia de familia (de ser necesario) y reuniones mensuales del equipo terapéutico con los pacientes y familiares (48). Los pacientes que son incluidos en protocolos farmacológicos no reciben ninguna forma de psicoterapia durante las semanas que dure el protocolo; una vez concluidas, son incorporados a las otras actividades del Programa.

MÉTODO

Sujetos

Se evaluó a los pacientes, varones y mujeres, con edades entre 8 a 18 años, con diagnóstico de TOC que acudieron al Departamento de Niños y Adolescentes del Instituto Nacional de Salud Mental «Honorio Delgado-Hideyo Noguchi», Lima, Perú; en el periodo comprendido entre diciembre de 1997 a diciembre de 1998. Se seleccionaron 12 varones y 8 mujeres mediante los siguientes criterios de inclusión: 1) diagnóstico de TOC según criterios DSM-IV; 2) puntaje mayor o igual a 18 en la Escala Yale-Brown para TOC versión para niños y adolescentes (N-Y-BTOC) (49); y puntaje mayor o igual a 4 en la escala de impresión clínica global para severidad de la enfermedad (ICG-SE); 3) modalidad de atención ambulatoria; y 4) firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: 1) adolescentes mujeres en estado de gestación o que no usaran método contraceptivo seguro si tenían vida sexual activa; 2) pacientes con diagnóstico de psicosis; 3) pacientes con cuadro depresivo con alto riesgo suicida; 4) pacientes con enfermedad somática significativa o con antecedente de epilepsia o consumo de alcohol u otras sustancias psicoactivas; 5) pacientes con hipersensibilidad conocida a fluvoxamina o que hubieran recibido fluoxetina dos meses antes, otro ISRS, clomipramina o medicación neuroléptica dos semanas antes del estudio; 6) pacientes cuyos padres no estuvieran seguros de continuar el estudio; 7) pacientes que estuvieran recibiendo alguna modalidad de psicoterapia; y 8) pacientes que presenten reducción mayor a 25% en la puntuación de la escala N-Y-BTOC durante el período libre de fármacos.

Instrumentos

Se utilizó la entrevista diagnóstica para trastornos afectivos y esquizofrenia, versión

niños y adolescentes, diagnóstico actual y a lo largo de la vida (K-SADS-PL) (50). El K-SADS-PL se aplica por separado a los padres y a los pacientes para determinar enfermedad psiquiátrica actual y pasada. La efectividad antiobsesiva de la fluvoxamina se midió con una versión en español de la escala N-Y-BTOC. La N-Y-BTOC, mide la severidad de la enfermedad; esta compuesta por 10 ítems; los cinco primeros miden la severidad de las obsesiones, y los cinco últimos, de las compulsiones; el puntaje máximo es 40 y a mayor puntaje, mayor severidad. Valores por encima de 18 puntos, se consideran cuadros de severidad moderada. Las escalas de impresión clínica global para severidad de la enfermedad (ICG-SE) y para mejoría global (ICG-MG) se usaron para medir la severidad y la mejoría. Para medir el efecto antidepressivo, se empleó la escala de depresión de Birlleson modificada, de 18 ítems, con un puntaje máximo de 36; a mayor puntaje, mayor severidad de la depresión. Para registrar los eventos adversos se elaboró una ficha; en esta ficha se anotaron la fecha de inicio y de término del evento adverso, y la severidad del mismo se midió usando una escala tipo Likert. Las escalas N-Y-BTOC y de Birlleson se encuentran en proceso de validación en nuestra institución. El K-SADS-PL no ha sido validado en nuestro medio.

Procedimiento

En la visita de selección, todos los pacientes fueron evaluados de manera integral y se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: hematometría, pruebas de función hepática y renal, y pronóstico a todas las adolescentes mujeres. Se revisaron los criterios de inclusión, de exclusión, se aplicó la escala N-Y-BTOC e ICG-SE, se procedió a firmar el consentimiento informado y se pasó a un período libre de fármacos de dos semanas de duración. Al término del mismo (visita 1, semana 0), se volvió a aplicar la escala N-Y-BTOC (valor basal); y se inició fluvoxamina. La dosis de inicio fue de 50 mg/día; a partir de

la segunda visita (semana 2) se podía incrementar la dosis a razón de 50 a 100 mg/día cada dos semanas, según criterio clínico del investigador; la dosis máxima permitida fue de 300 mg/día. La visitas se realizaron quincenalmente. El registro de cumplimiento de medicación, efectos adversos, y escalas de ICG-SE e ICG-GM se realizaron quincenalmente. Las escalas N-Y-BTOC y Birlleson se aplicaron una vez por mes. En la visita 8 (semana 14), se repitieron los exámenes de laboratorio del inicio. La duración de la fase de sustancia activa fue de 16 semanas. Sólo entraron al análisis estadístico, los pacientes que recibieron por lo menos cuatro semanas de sustancia activa (visita 3), y una segunda medición de escala N-Y-BTOC además de la medición basal.

Cuatro investigadores participaron en la fase clínica del estudio y cada paciente fue seguido por el mismo investigador desde la visita de selección, el período libre de fármacos y las 16 semanas de sustancia activa.

Análisis estadístico

Los veinte pacientes fueron considerados para el análisis estadístico. Para evaluar la eficacia clínica de la fluvoxamina, se halló la disminución porcentual de los valores finales vs iniciales de la escala N-Y-BTOC y se consideraron las siguientes categorías:

- Excelente respuesta: mejoría mayor al 50%;
- Buena respuesta: mejoría entre 25 a 50%;
- Regular respuesta: mejoría de 5 a 25%; y
- Mala respuesta: mejoría menor al 5%, no cambios o incremento de valores finales.

La comparación estadística de valores finales vs. basales de las escalas Y-BTOC, ICG-SE, ICG-MG y escala de Birlleson, se realizó mediante la prueba t pareada (dos colas).

RESULTADOS

Datos demográficos y clínicos

La muestra estuvo constituida por veinte pacientes, 8 mujeres y 12 varones; la edad promedio de la muestra fue 14.8 ± 2.5 años. Los datos demográficos y clínicos aparecen en el cuadro N 1.

CUADRO N° 1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA

N	Sexo	Edad (años)	T.E* [†]	Obsesiones	Compulsiones	Comorbilidad
1	F	10	6 m.	Contaminac., religiosa, duda patológica.	Limpieza, preguntar, rituales	T. ansiedad de separación.
2	M	11	3 m.	Simetría	Rituales	Bulimia, T. de ajuste depresivo.
3	M	16	11 m.	Contaminac., religiosa, duda patológica	Limpieza, tocar, rituales y rituales mentales, lentitud motora.	T. tics motores crónico, TAG, enuresis secundaria.
4	F	18	22 m.	Religiosa	Rituales	Distimia, TAG.
5	F	13	1 a.	Sexual, agresión, duda patológica, imágenes, impulsos	Limpieza, hacer puño, autoagresión	Depresión mayor
6	M	18	2 a.	Contaminac., sexual, imágenes	Limpieza, contar	T. de conducta, ludopatía, TAG
7	F	16	7 a.	Agresión, imágenes, contaminación.	Limpieza, escupir, rituales mentales.	T. ansiedad de separación
8	F	16	8 a.	Agresión, imágenes, duda patológica	Limpieza, comprobar, rituales mentales.	Dismorfofobia
9	M	18	6 a.	Religiosa, agresión	Rituales, escupir, rituales mentales	Distimia
10	F	15	4 m.	Contaminación	Limpieza, no tocar nada.	Depresión mayor
11	M	16	3 m.	Contaminac., agresión, duda patol., imágenes	Limpieza, rit. mentales, doblar los dedos.	T. de ajuste depresivo
12	M	15	3 m.	Agresión	Limpieza, preguntar, coleccionar.	T. de ajuste depresivo
13	F	16	2 a.	Contaminación, duda patológica	Limpieza, escupir, necesidad de perfección.	Distimia, TAG, fobia social.
14	M	14	3 a.	Contaminac., sexual, agresión, simetría.	Limpieza, comprobar, rituales mentales.	TAG
15	M	12	9 m.	Religiosa, agresión.	Limpieza, tocar, rituales.	T. ajuste depresivo, TAG, enuresis sec.
16	M	17	10 m.	Contaminac., sexual, agresión.	Limpieza, rituales mentales.	Fobia social, TAG.
17	M	13	1 a.	Religiosa, sexual, agresión, duda patológica	Limpieza, comprobar, rituales, saltar.	Depresión mayor
18	M	11	31 m.	Agresión	Enrosocar cabellos, chocar uñas	Bulimia, TDAH, T. tics motores crónico
19	F	13	7 m.	Contaminac., agresión, duda patológica.	Limpieza, comprobar, preguntar, rituales.	Depresión mayor
20	M	17	5 a.	Simetría, responder retos	Coleccionar, ordenar, rituales, dibujar.	Ninguna

T.E*: tiempo de enfermedad en meses (m) o años (a)

TAG = Trastorno de ansiedad generalidad; TDAH = Trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Se observa que 20% de los pacientes presentaron un sólo tipo de obsesión;

25%, dos tipos; y el 55%, obsesiones múltiples. Las obsesiones por frecuencia fueron: agresión (65%), contaminación (50%), duda patológica (40%), religiosas (30%), sexuales (25%), imágenes (25%), simetría (15%) y otras (15%). Las compulsiones por frecuencia fueron: limpieza (75%), rituales (40%), rituales mentales (30%), verificar (20%), preguntar o escupir (15%), coleccionar o tocar (10%) y otras (45%). El 85% de los pacientes presentaron compulsiones múltiples.

En el siguiente cuadro se presentan los antecedentes personales psiquiátricos y la comorbilidad; los diagnósticos se hicieron mediante la entrevista diagnóstica K-SADS-PL.

CUADRO Nº2
ANTECEDENTES PERSONALES PSIQUIÁTRICOS Y COMORBILIDAD (N=20)

Trastornos	Antecedentes personales (Diagnóstico pasado)	Comorbilidad (Diagnóstico actual)
	%	%
T. por ansiedad de separación	15	10
T. ansiedad generalizada	10	35
T. de pánico	5	0
Fobia social	10	10
T. agudo de estrés	5	0
T. ajuste con humor depresivo	10	20
Distimia	10	15
Depresión mayor	10	20
T. tics crónico	10	10
Enuresis secundaria	15	10
T. conducta	10	10
T. control de impulsos	10	10
Otros	10	5
NINGUNO	25	5
<i>Un sólo trastorno</i>	45	55
<i>Dos o más trastornos</i>	30	40

En nueve de estos pacientes (45%), se identificó algún familiar de primer grado con TOC actual o pasado; historia de alcoholismo o de trastornos depresivos en el 35%; historia de psicosis en el 30%, historia de trastorno mental no especificado en 25%; y ningún antecedente familiar de importancia en el 25%.

Respuesta clínica: efectividad y efectos adversos

Quince pacientes concluyeron el estudio y fueron incluidos en las otras actividades del Programa de Atención de Niños y Adolescentes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo. En el siguiente cuadro se presenta la disminución porcentual de la escala NY-BTOC y los efectos adversos que presentaron los 20 pacientes y las dosis máximas empleadas. El promedio de dosis máxima empleada fue 180mg/día.

CUADRON° 3
DISMINUCIÓN PORCENTUAL DE LOS PUNTAJES FINAL VS. INICIAL
EN LA ESCALA N-Y-BTOC (N=20)

Categorías de respuesta	n	%
Excelente respuesta Disminución mayor al 50%	8	40
Buena respuesta Disminución entre 25 a 50%	9	45
Regular respuesta Disminución del 5 al 25%	3	15
Mala respuesta Disminución menor al 5%, no cambios o aumento de puntaje	0	0

Cabe destacar que ningún paciente empeoró. Cinco pacientes fueron retirados del estudio :

- Un paciente, se retiró por vivir fuera de Lima y no poder asistir quincenalmente a sus controles;
- Un paciente tuvo que ser retirado por la severidad de los efectos adversos;
- Una paciente fue retirada por problemas administrativos;
- Un paciente fue retirado por cumplimiento irregular ; y
- Un paciente por asistencia irregular.

El análisis estadístico de valores finales vs iniciales de los instrumentos utilizados se presenta en el cuadro N 4.

CUADRON° 4
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VALORES FINALES VS. VALORES BASALES (N=20)

Variables	Promedio	DS	IC 95	p
NY-BTOC	- 13.6	7.3	(- 10.18, -17.01)	0.000
ICG-SE	- 1.5	1.3	(- 0.90, - 2.09)	0.000
ICG-MG	- 0.9	1.1	(- 0.37, - 1.42)	0.0019
Escala de Birleson	- 3.3	5.7	(- 0.63, - 5.96)	0.018

Se encontró alta significancia estadística en la disminución de N-Y-BTOC , ICG-SE e ICG-MG. La disminución de los valores de la escala de depresión de Birleson, también resultó significativa lo que indica eficacia antidepressiva, además de eficacia antiobsesiva. La disminución longitudinal de los puntajes en las escalas NY-BTOC, ICG-SE y la escala de Birleson se aprecia en los gráficos 1, 2 y 3.

GRÁFICO N 1 DISMINUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS VALORES DE LA ESCALA DE YALE-BROWN (N=20)

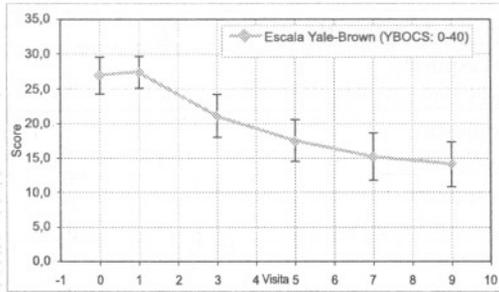


GRÁFICO N 2 DISMINUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS VALORES DE LA ESCALA ICG-SE (N=20)

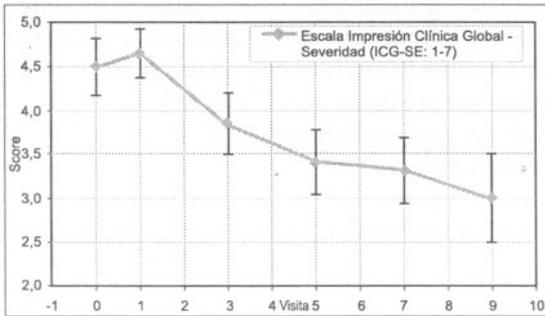
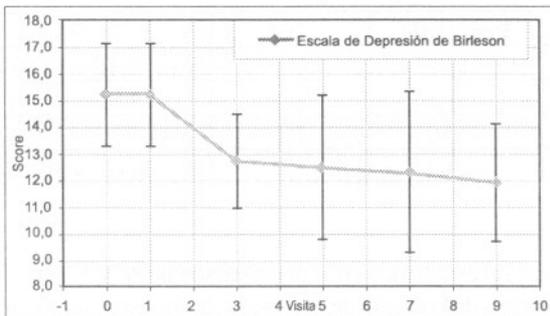


GRÁFICO N 3 DISMINUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS VALORES DE LA ESCALA DE BIRLESON (N=20)



Se entiende por evento adverso a cualquier intercurrencia de índole médica durante el estudio ; los eventos adversos atribuidos a la medicación son considerados como efectos secundarios. Los efectos secundarios identificados se presentan en el Cuadro N 4. Sólo 4 pacientes (20%), no presentaron ningún evento adverso. La mayoría de efectos secundarios fueron de intensidad leve y en la mayoría de los casos, el efecto secundario se autolimitó; en dos pacientes fue necesario disminuir la dosis. De los 15 pacientes que concluyeron el estudio, la tercera parte presentó efectos secundarios en la última visita. Sólo un paciente tuvo que ser retirado por somnolencia e inquietud marcadas que no se controlaron con la disminución de la dosis.

Dos pacientes presentaron eventos adversos probablemente no relacionados con fluvoxamina. Un paciente presentó sangrado de encías en una ocasión durante el estudio, y tenía el antecedente de sangrado de encías de manera esporádica desde la infancia; no se encontraron alteraciones en el recuento de plaquetas ni en las pruebas hepáticas. Una paciente presentó un episodio de desmayo; al ampliar el estudio cardiovascular, se encontró prolapso de válvula mitral; el ECG fue normal y el evento no se volvió a repetir.

CUADRO N° 5
EFECTOS SECUNDARIOS IDENTIFICADOS (N=20)

Efectos secundarios	n	%
Somnolencia	11	55
Cefalea	10	50
Sensación de boca seca	5	25
Naúseas	4	20
Ardor epigástrico	3	15
Inquietud	2	10
Irritabilidad	1	5
Aumento de apetito	1	5
Alucinaciones hipnagógicas	1	5
NINGUNO	4	20

DISCUSIÓN

Este estudio abierto muestra que la fluvoxamina es un agente útil y eficaz en el tratamiento del TOC en niños y adolescentes. La muestra incluyó 20 niños/as de un servicio de atención terciario, el Instituto Nacional de Salud Mental «Honorio Delgado-Hideyo Noguchi» en Lima, Perú. La muestra estuvo constituida por 8 mujeres y 12 varones, con edad promedio de 14.8 ± 2.5 años; el promedio de edad de inicio fue 11.75 ± 2.86 años para las niñas; y 12.3 ± 2.3 años para los niños. No se observa menor edad de inicio en los varones descrito en la literatura (10, 11, 20), probablemente por el tamaño pequeño de la muestra. En cuanto a características del cuadro clínico, encontramos que predominan las obsesiones y compulsiones múltiples; las obsesiones más frecuentes fueron de agresión (65%), contaminación (50%), duda patológica (40%), religiosas (30%) y sexuales (25%). El 25% de los pacientes presentaron imágenes, principalmente visuales y auditivas; y en un

caso, imágenes olfatorias; síntomas sugerentes de patología orgánica como epilepsia del lóbulo temporal, entidad con la que fue necesario hacer diagnóstico diferencial. Predominaron las compulsiones de limpieza (75%); rituales (40%); y rituales mentales (30%). Estos síntomas son semejantes a los descritos por Rapoport (20) y Riddle (16). Se halló altos porcentajes de comorbilidad, con predominio de los trastornos de ansiedad y los trastornos depresivos; hallazgo también compatible con lo descrito en la literatura (10, 11, 16).

Hubo interesantes hallazgos psicopatológicos en los familiares de primer grado de los pacientes con TOC. Los 20 pacientes estudiados pertenecían a 17 familias. La paciente N 7 y 8 eran gemelas y hermanas del paciente N 9; y los pacientes N 19 y 20 también eran hermanos. Se encontró antecedente familiar de TOC actual o pasado en familiares de primer grado (padres o hermanos) en 9 probandos. Estos datos son concordantes con lo descrito en los estudios de familias de los últimos años (14-16). Otros

trastornos psiquiátricos identificados en familiares de primer y segundo grado, fueron: consumo excesivo de alcohol o alcoholismo en los familiares de 7 pacientes; trastornos afectivos en la familia de 7 pacientes; cuadros psicóticos en 6; y en 5 probandos, antecedentes familiar de enfermedad psiquiátrica no especificada.

La fluvoxamina ha demostrado eficacia antiobsesiva y antidepresiva en numerosos estudios realizados con adultos y niños y adolescentes (43, 45, 47). Su eficacia es comparable a la de clomipramina y los efectos secundarios son mejor tolerados (10, 38, 40). En este estudio abierto, con pacientes niños y adolescentes, se demuestra, una vez más su eficacia, ya que el análisis estadístico de los valores finales vs basales en las escalas N-Y-BTOC y en la escala ICG-SE, dió valores altamente significativos ($p < 0.000$), mejores resultados a los informados por Apter y cols. (45)

Los efectos secundarios fueron en la mayoría leves o moderados y en la mayoría, de autolimitaron. Cinco de los quince pacientes que concluyeron el estudio presentaron efectos secundarios al finalizar las 16 semanas de sustancia activa. No se encontraron otros efectos secundarios descritos en la literatura

como dermatitis, disfunción sexual, hipomanía o manía. Sólo un paciente (5%) no toleró el medicamento y tuvo que ser retirado. El sangrado de encías y el episodio de lipotimia descritos como eventos adversos probablemente no relacionados al uso de fluvoxamina, requieren ser buscados en estudios posteriores con muestras mayores.

Las principales limitaciones de este estudio es no tener grupo control y el tamaño pequeño de la muestra; aun así, los hallazgos clínicos son importantes, sobre todo porque son escasos estudios con niños y adolescentes latinoamericanos. Se concluye que la fluvoxamina es un fármaco antiobsesivo y antidepresivo eficaz, que es segura y bien tolerada. Su empleo, sobre todo en niños y adolescentes, debe hacerse de acuerdo a las normas internacionales establecidas (10) y con todas las precauciones del caso.

Agradecimientos: Al Dr. Marco Grados, Psiquiatra peruano, Director Médico del Instituto Kennedy Krieger, Baltimore, USA. Al Dr. Guido Mazzotti, Jefe del Departamento de Investigación y Epidemiología del INSM "HD-HN".

REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍAS

1. KOLADA J, BLAND R & NEWMAN S. Obsessive-Compulsive Disorder. *Acta Psych. Scandinavica*, 1994; Suppl 378: 24-35
2. RASMUSSEN SA & EISEN JL. Epidemiology of Obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 1990; 55 (Suppl):10-14
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington D.C. 1994
4. ROBINS L, HELZER J, WEISSMAN M et al. Lifetime Prevalence of Specific Psychiatric Disorders in Three Sites. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1984; 41: 949-958
5. INSM «HD-HN». Prevalencia de vida de trastornos mentales en Independencia (Lima, Perú). *Anales de Salud Mental*, 1985; 1: 206-222.
6. MINOBE, K., PERALES, A., SOGI, C. et al. (1990): Prevalencia de vida de trastornos mentales en Independencia (Lima, Perú). *Anales de Salud Mental*, 1990; 6: 9-20
7. FLAMENT MF, WHITAKER A, RAPOPORT JL, DAVIES M, BERG CZ, KALINOW K, SCEERY W & SHAFFER D. Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1988; 27: 764-771
8. VALLENI-BASILE LA, GARRISON CZ, JACKSON K, WALLER JL, McKEOWN RE, ADDY CL & CUFFE SP. Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 782-791
9. ZOHAR AH, RATZONI G, PAULS DL, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorder in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 1057-1061
10. PRACTICE PARAMETERS FOR THE ASSESSMENT AND TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; 37:10 Suppl: 27S-45S
11. GRADOS M, LABUDA M, RIDDLE M & WALKUP J. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *International Review of Psychiatry*. 1997; 9: 83-97
12. RASMUSSEN S. & EISEN J. Clinical Features and Phenomenology of Obsessive Compulsive Disorder. *Psychiatric Annals*, 1989; 19: 67-73.
13. RASMUSSEN S. & EISEN J. Epidemiology, clinical features and genetics of obsessive-compulsive disorder. En *Understanding obsessive-compulsive disorder (OCD)*. M. Jenike and M. Asberg Editors. Hogrefe & Huber Publishers. Toronto. pp17-23. 1991
14. PAULS D, ALSOBROOK J, GOODMAN W, RASMUSSEN S, LECKMAN J. A Family Study of Obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 1995; 152: 76-84
15. LENANE M, SWEDO S, LEONARD H, PAULS D, SCEERY W, Rapoport J. Psychiatric Disorders in First Degree Relatives of Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 1990; 29: 407-412
16. RIDDLE MA, SCAHILL L, KING R, HARDIN MT, TOWBIN KE, ORT SI, LECKMAN JF, COHEN D. Obsessive compulsive disorder and children and adolescents: phenomenology and family history, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990b; 29: 766-772
17. SWEDO S, LEONARD H, GARVEY M, MITTLEMAN B, ALLEN A, PERLMUTTER S, LOUGEE L, DOW S, ZAMKOFF J, DUBBERT B. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections: Clinical Description of the First 50 Cases. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 264-271

18. RAUCH S, BATES J & GRACHEV I. Obsessive-Compulsive Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*; 1997; 6: 365-381
19. MARCH J, LEONARD H. Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents: A Review of the Past 10 Years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996, 34: 1265-1273
20. SWEDÖ S E, RAPOPORT JL, LEONARD H, LENANE M & CHESLOW D Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. Arch Gen Psychiatry* 1989
21. RIDDLE M Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *British Journal of Psychiatry*, 1998, 173 (Suppl 35): 91-96
22. GOODMAN WK, McDOUGLE CJ & PRICE L. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 1992; 53:4 (Suppl): 29-37
23. ANANTH J, PECKNOLD J, VAN DEN STEEN N & ENGELSMAN F. Double-blind study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Progress in Neuropsychopharmacology*, 1981; 5: 257-262
24. ASBERG M, THOREN P & BERTILSON L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder: biochemical and clinical aspects. *Psychopharmacology Bulletin*, 1982; 18: 13-21
25. INSEL T, MURPHY DL, COHEN R, ALTERMAN I, KILTS C & LINNOILAM. OCD: a double-blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry*, 1983; 40: 605-612
26. STERN R, MARKS I & WRIGHT J. Clomipramine: plasma levels, side effects, and outcome in obsessive-compulsive neurosis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 1980; 56: 134-139
27. THOREN P, ASBERG M, CROHNHOLM B, JORNESTEDT L & TRACHMAN L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*, 1980b; 37: 1281-1285
28. CLOMIPRAMINE COLLABORATIVE STUDY GROUP Clomipramine in the treatment of patients with OCD. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 730-738
29. FLAMENT MF, RAPOPORT JL, BERG CZ, SCEERY W, KILTS C, MELLSTROM B & LINNOILA M. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 1985; 42: 977-983
30. LEONARD HL, SWEDÖ SE, RAPOPORT JL, KOBYEV, LENANE MC, CHESLOW DL & HAMBURGER SD. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine in children and adolescents: a double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46: 1088-1092
31. DEVEAUGH-GEISS J, MOROZ G, BIEDERMAN J, CANTWELL D, FONTAINE R, GREIST JH, REICHLER R, KATZ R & LANDAU P. Clomipramine hydrochloride in child and adolescent obsessive-compulsive disorder- a multicenter trial. *Am Acad of Child and Adolescent Psychiatry*, 1992; 31: 45-49
32. LEONARD H & RAPOPORT J Pharmacotherapy of Childhood Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 1989; 12: 963-970
33. PIGOTT T & SEAY S. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *International Review of Psychiatry*, 1997; 9(1): 133-147
34. PATO M, PATO C, GUNN S. Biological treatments for obsessive-compulsive disorder. Clinical applications. *En Obsessive-compulsive disorder, theory, research and treatment*. Edited by Swinson R, Antony M, Rachman S & Richter M. The Guilford Press, New York, 1998
35. PERSE TL, GREIST JH, JEFFERSON JW et al. Fluvoxamine treatment of obsessive-

- compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1543-1548.
36. GOODMAN W, WARD H, KABLINGER A, MURPHY T. Fluvoxamine in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 5): 32-49
 37. PRICE LH, GOODMAN WK, CHARNEY DS, RASMUSSEN SA & HENINGER G. Treatment of severe obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1059-1061
 38. GOODMAN WK, PRICE LH, RASMUSSEN SA, DELGADO PL, HENINGER G & CHARNEY D. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 36-44
 39. GREIST JH. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. Presented at the 5th World Congress of Biological Psychiatry, June 9, 1991, Florence, Italy
 40. KORAN LM, McELROY SL, DAVIDSON JRT et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharmacology* 1996; 16:121-129
 41. FREEMAN CPL, TRIMBLE MR, DEAKIN JFW et al. Fluvoxamine versus clomipramine in treatment of obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 301-305
 42. RAVIZZAL, BARZAGA G, BELLINO S, BOGETTO F & MAINA G. Drug Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): Long-Term Trial With Clomipramine and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacology Bulletin*, 1996; 32(1): 167-173
 43. RIDDLE MA, CLAGHORN J, GAFFNEY G, GREIST JH, HOLLAND D, LANDBLOOM R, McCONVILLE B, PIGOTT T, PRAVETZ M, WALKUP JT, YARYUIRA-TOBIAS J & HOUSER VP. A controlled trial of fluvoxamine for OCD in children and adolescents. *Biol Psychiatry* 1996; 39(7):568
 44. GOODMAN WK, PRICE LH, DELGADO PL. Specificity of serotonin re-uptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 577-585
 45. APTER A, RATZONI G, KING R, WEIZMAN A, IANCU I, BINDER M & RIDDLE M. Fluvoxamine Open-Label Treatment of Adolescent Inpatients with Obsessive-Compulsive Disorder or Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33: 342-348
 46. PICCINELLI M, PINI S, BELLANTUONOC & WILKINSON G. Efficacy of drug Treatment in Obsessive-compulsive Disorder. A Meta-Analytic Review. *British Journal of Psychiatry*, 1995; 166: 424-443
 47. DEVANE CL, & SALLE FR. Serotonin Selective Reuptake Inhibitors in Child and Adolescent Psychopharmacology: A Review of Published Experience. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57: 55-65
 48. VIVAR R, ADRIANZEN C, MACCIOTTA B, MORON G. Programa de Atención de Niños y Adolescentes con Trastorno Obsesivo-compulsivo en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi", Lima. Perú. (*Anales de Salud Mental*, en prensa)
 49. GOODMAN WK, PRICE LH, RASMUSSEN SA, RIDDLE MA, RAPOPORT JL: Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (CY-BOCS). Department of Psychiatry, Brown University School of Medicine, 1991
 50. KAUFMAN J, BIRMAHER B, BRENT D, RAO U, FLYNN C, MORECI P, WILLIAMSON

D, RYAN N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (KSADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 980-98