

Nuevos conceptos de tratamiento combinado: Aplicación de D-Cicloserina en los trastornos de ansiedad

New concepts of combined treatment: Application of D-cycloserine in anxiety disorders

Sergi Hernández¹, Josep M^a Farré², Joan Deus³

Resumen

Investigaciones anteriores, tanto en humanos como en roedores, han puesto de manifiesto que la D-Cicloserina (DCS), un agonista parcial del N-Metil-D-Aspartato, facilita el tratamiento en terapia de exposición (TE) en una serie de trastornos de ansiedad; entre ellos: fobia social, fobia específica, trastorno del pánico y trastorno obsesivo-compulsivo. La DCS es un potenciador de la psicoterapia, que actúa sobre los procesos y mecanismos neurales implicados en los procesos de aprendizaje asociativo. El tratamiento con DCS consigue un aumento en la velocidad del tratamiento y disminuye considerablemente el índice de recaídas. El objetivo de la presente revisión es hacer una aproximación a este innovador campo de investigación.

Palabras clave: D-Cicloserina. Terapia de extinción. NMDA. Trastornos de ansiedad. Fobia.

Summary

Previous research in humans and rodents have shown that D-Cycloserine (DCS), a partial agonist of N-methyl-D-aspartate, facilitates exposure therapy (ET) in a number of anxiety disorders, including: social phobia, specific phobia, panic disorder and obsessive compulsive disorder. The DCS is an enhancer of psychotherapy, which acts on the processes and neural mecha-

¹Hospital Universitari Mútua Terrassa. Unitat de Diagnòstic i Tractament de Demències.

²Servei de Psiquiatria. USP Institut Universitari Dexeus, Barcelona.

³Departament de Psicologia Clínica i de la Salut. Facultat de Psicologia. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

³Unitat de Recerca en Resonància Magnètica (RM) de CRC-Mar Hospital del Mar del PRBB.

Correspondencia: Dr. D. Sergi Hernández Álvarez
Psicòleg clínic.
E-Mail: hernandez.sergi@hotmail.com

nisms involved in associative learning processes. DCS increases the speed of treatment and significantly reduces the relapse rate. The objective of this review is to make an approach to this innovative research field.

Key words: D-Cycloserine. Exposure therapy. NMDA. Anxiety disorders. Phobia.

INTRODUCCIÓN

Una definición comúnmente aceptada, aunque no necesariamente óptima, sobre el término ansiedad, es la siguiente, que la define como un estado de ánimo negativo caracterizado por síntomas corporales de tensión física y aprensión respecto al futuro (*American Psychiatric Association, 1994; Barlow 2002*). Dentro de este estado de ánimo negativo se engloban múltiples trastornos de ansiedad, la presente revisión se centrará únicamente en tres de estos trastornos: la fobia social, la fobia específica y el trastorno del pánico.

Actualmente, existe un interés considerable en desarrollar tratamientos eficaces para los trastornos de ansiedad; una de las principales razones se debe al hecho de que existe un alto porcentaje de prevalencia en población general, que se establece en torno al 15%. Los trastornos de ansiedad están asociados a un desempeño familiar, laboral y social deteriorado, elevados costes económicos y un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

A nivel clínico existen dos grandes modos de abordar los trastornos de ansiedad, de un lado se encuentra la perspectiva de la farmacoterapia, que basa su intervención en la existencia de alteraciones neurofisiológicas y neuroquímicas subyacentes al trastorno, que pueden ser corregidas mediante tratamiento farmacológico. Por otro lado, se encuentra la perspectiva de la psicoterapia, que parte del principio de que existen alteraciones conductuales y/o cognitivas que responden al aprendizaje emocional conseguido con algunas formas de psicoterapia.

En el caso particular de los trastornos de ansiedad, los tratamientos psicológicos basados en los

modelos de terapia cognitivo-conductuales han demostrado ser muy eficaces. Mostrándose superiores frente a los tratamientos farmacológicos, superioridad particularmente manifiesta en estudios a largo plazo, y obteniendo un índice de recaída mucho menor después de la retirada del tratamiento.

Tratamiento combinado

Una tercera opción de tratamiento, y quizá la más utilizada, consta en aplicar ambas terapias de manera simultánea consiguiendo así un tratamiento combinado, que tiene como objetivo alcanzar una mayor eficacia y eficiencia para combatir los síntomas y la patología ansiosa. Esta asociación de tratamientos es posible gracias a que ambos comparten objetivos generales comunes en primera instancia, y como meta final el reestablecimiento completo del funcionamiento previo del paciente. Aunque, por contrapartida, sus principios son totalmente distintos, pudiéndose darse el caso de que se perjudicarán mutuamente. Los tratamientos combinados cuentan con una serie de efectos positivos y negativos que pueden implementar o entorpecer el correcto desarrollo de la terapia, son los efectos citados a continuación:

Efectos Positivos

- Efectos sinérgicos sobre diferentes síntomas o aspectos del trastorno.
- Los psicofármacos pueden incrementar la adherencia al tratamiento psicoterapéutico y viceversa.
- Los tratamientos psicológicos disminuyen la reinstauración de sintomatología cuando la terapia farmacológica se está retirando, ayudando a disminuir las recaídas post-tratamiento farmacológico.

Efectos Negativos

- Los psicofármacos reducen los síntomas, hecho que puede provocar una pérdida de motivación del paciente por el resto del tratamiento.
- Los psicofármacos pueden interferir en los tratamientos psicoterapéuticos (aprendizaje dependiente de estado).
- Los psicofármacos pueden distorsionar la relación terapéutica, haciendo caer al paciente en un papel demasiado pasivo.
- Excesiva atribución de expectativas a agentes externos (fármacos).

De igual modo que en otros tipos de trastornos mentales, en el caso de los trastornos de ansiedad cabría esperar que la utilización de tratamientos combinados se convirtiera en una opción de tratamiento óptima, sin embargo, esta máxima no se cumple en la experiencia clínica. Por poner un ejemplo, Norberg y colaboradores (2008) afirman que la literatura hasta la fecha no ha apoyado la hipótesis de que la combinación de terapia de exposición (TE) con antidepresivos tradicionales o ansiolíticos sea más eficaz que la psicoterapia como único tratamiento. Por tanto, es posible afirmar que las estrategias tradicionales de combinación de terapia cognitivo-conductual (TCC) más tratamiento farmacológico han obtenido resultados decepcionantes para los trastornos de ansiedad.

Como respuesta a este obstáculo se ha generado una nueva concepción de tratamiento combinado, donde uno de los tratamientos actúa como subordinado del otro potenciando la eficacia del tratamiento principal. Así, sólo un tratamiento actuará sobre el trastorno y la sintomatología del paciente. De este modo, se evitan los efectos negativos indeseados que pueden generar una terapia sobre otra en los tratamientos combinados.

Esta nueva generación de tratamiento combinado es la estudiada por la presente revisión, que se basa en los resultados de investigaciones anteriores que han puesto de manifiesto que la D-Cicloserina, un agonista parcial del N-Metil-D-Aspartato, facilita el tratamiento en terapia de exposición en una serie de trastornos de ansiedad, entre ellos: fobia social, fobia específica, trastorno del pánico y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

D-CICLOSERINA

La D-Cicloserina (DCS) es un análogo de la D-alanina (aminoácido no polar), un agonista parcial de los receptores NMDA. Es un medicamento antibiótico efectivo contra la tuberculosis, clasificado como tratamiento de segunda elección, por tanto, su utilización en el ámbito clínico está muy limitada. La DCS tiene una excelente biodisponibilidad, se excreta principalmente por vía renal y su vida media en el organismo es de aproximadamente 10 horas (Hofmann et al, 2006). En el ensayo realizado por Van Berckel y colaboradores (1997) con sujetos sanos, obtuvieron que la DCS administrada por vía oral en dosis de 15, 50 y 150 mg se absorbía fácilmente y la concentración del fármaco en plasma aumentaba en relación con la dosis, siendo bien tolerada y no produciendo efectos secundarios.

Al no ser un agonista competitivo para el receptor NMDA (generalmente, asociados a neurotoxicidad), la DCS tiene un perfil favorable respecto a los efectos secundarios, ya que son poco frecuentes en pacientes con régimen de dosificación crónica, por lo general enfermos crónicos de tuberculosis (Hofmann et al, 2006). Dentro de los efectos secundarios que podría provocar se incluyen: somnolencia, cefalea, confusión, psicosis, temblores extrapiramidales, vértigos, dificultades de memoria, parestesias y convulsiones. En humanos, sólo aparecerán efectos secundarios que afecten al sistema nervioso central, como psicosis y epilepsia, después de utilizar dosis elevadas como en el tratamiento de la tuberculosis; es decir, 500 mg al día o más, esto sugiere que a dosis altas la DCS es capaz de penetrar la barrera hematoencefálica (Walker y Murdoch, 1957; Vallade, 1959; en Van Berckel et al 1997).

La DCS, es un agonista parcial del lugar de unión de la glicina en los receptores NMDA, donde indirectamente aumenta la actividad glutamatergica en sinapsis con poca actividad (Norberg, 2008). La glicina es un aminoácido no esencial que actúa como neurotransmisor en el SNC, desempeñando una importante función de potenciación de la frecuencia de apertura del canal del receptor NMDA, medida por NMDA (Schatzberg y Nemeroff, 2006).

Aunque también contiene principios activos

contra otras bacterias, la DCS no se administra para tratar otros tipos de infecciones. La investigación con DCS, como una terapia para potenciar el efecto del tratamiento psicológico en los trastornos de ansiedad, es muy reciente. (Hofmann et al, 2006). Ha sido constatado que la DCS aumenta los efectos de la extinción del miedo o la terapia de exposición, tanto en animales como en humanos (Norberg et al, 2008). Para conseguir el efecto deseado que se espera del fármaco para tratar los trastornos de ansiedad, la DCS debe ser administrada entre 1 y 2 horas antes del tratamiento, en terapia de exposición a dosis bajas y de forma aguda.

INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA

El ensayo de Walker y colaboradores (2002) fue el primer estudio en aportar evidencia a favor de la DCS como facilitador de la extinción del miedo aprendido en ratas. Tomando como medida de resultado la respuesta de sobresalto de los roedores, llegaron a la conclusión de que tanto la administración sistemática como las infusiones de DCS en amígdala, mejoraban la extinción del miedo adquirido siendo administradas antes o poco después del entrenamiento en extinción. Estos hallazgos fueron los primeros en demostrar que un agonista NMDA facilitaba la extinción y fue complementada por investigaciones posteriores que establecían los antagonistas NMDA como bloqueadores de la extinción (Richardson et al, 2004).

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Gracias a los prometedores resultados obtenidos en la investigación preclínica por la DCS, como facilitador de la extinción del miedo condicionado, ha sido sugerido que la DCS puede mejorar la extinción del miedo en humanos, siendo combinada con terapias de exposición. El hecho de iniciar la investigación clínica en este campo de investigación, también es en parte gracias a la similitud entre el entrenamiento de extinción al miedo en animales y la psicoterapia basada en la exposición en humanos. Por el contrario, es motivo de especial preocupación, cómo las conclusiones obtenidas en la investigación de condicio-

namiento animal son aplicadas en humanos, dado que éstos están dotados de un sistema cognitivo bien desarrollado capaz de realizar un aprendizaje relacional, definido como la capacidad de razonamiento controlado para inferir relaciones entre estímulos o eventos.

De este modo, se ha empezado a investigar qué implicaciones podría tener este tratamiento sobre los trastornos de ansiedad. Como ya ha sido comentado anteriormente, la presente revisión únicamente centrará su atención en fobia específica, fobia social, trastorno del pánico y trastorno obsesivo-compulsivo.

Fobia específica

La fobia específica fue el trastorno con el que se realizó el primer ensayo clínico con DCS. Dicho estudio fue llevado a cabo por Ressler y colaboradores (2004) en un ensayo aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo, con el objetivo de determinar si la DCS podía mejorar la extinción del miedo en sujetos fóbicos sometidos a terapia de exposición. El tratamiento consistía en 2 sesiones de terapia de exposición mediante realidad virtual que simulaba un ascensor de cristal. La muestra utilizada contaba con 28 sujetos diagnosticados de fobia a las alturas, que fueron divididos aleatoriamente a tres condiciones de experimentales distintas: placebo con TE, DCS (50 mg) con TE y DCS (500 mg) con TE. La administración de DCS era previa a la sesión de TE.

Como resultados, obtuvieron que los sujetos tratados con DCS mostraron menor conductancia electrodermal, mejoras mayores en síntomas fóbicos y en situación real, respecto a los sujetos bajo condición placebo. No encontraron diferencias entre el grupo de 50 mg y 500 mg de DCS. A los 3 meses de finalizar el tratamiento las mejoras conseguidas se mantuvieron estables. Por lo tanto, el estudio de Ressler y colaboradores (2004) aportaba evidencia empírica a favor de la utilización de la DCS, como complemento al tratamiento basado en terapia de exposición.

En los ensayos realizados por Guastella y colaboradores (2007), no se encontraron resultados tan satisfactorios a pesar que la metodología de estudio utilizada era similar a la de Ressler y colaboradores (2004). En este caso llevaron a cabo

dos ensayos, el primero tenía como objetivo esclarecer si dosis de 50 mg de DCS podían mejorar los efectos del tratamiento basado en TE, en una población con miedo elevado a las arañas. Por otra parte, el segundo de los ensayos tenía como objetivo evaluar los efectos de las dosis de 50 mg y 500 mg, en una población con miedo elevado a las arañas, pero sólo proporcionando parcialmente el tratamiento en TE. En este segundo estudio, además de evaluar si la DCS podría potenciar los efectos de la TE, también se evaluaba la generalización del tratamiento.

Los resultados indicaron que la DCS no mejoraba la reducción del miedo a las arañas en una muestra no clínica. Los investigadores achacaron los decepcionantes resultados obtenidos a la utilización de una muestra subclínica, a que la administración de la DCS se efectuó una vez realizada la TE y a realizar sólo una sesión de TE.

Fobia Social

Hofmann y colaboradores (2006) publicaron el primer estudio que aplicaba un tratamiento combinado de DCS y terapia de exposición para el trastorno de fobia social (FS), teniendo como objetivo determinar si un tratamiento a corto plazo con DCS (50 mg) administrada de forma puntual, mejoraba la eficacia de la terapia de exposición. El ensayo contaba con un total de 27 participantes con diagnóstico de FS que fueron asignados aleatoriamente a dos condiciones experimentales. Un grupo recibió un tratamiento combinado de TE y DCS, en cambio, el otro recibió TE y placebo. Ambos grupos recibían la medicación una hora antes de la terapia.

El tratamiento basado en TE consistía en una versión reducida de 5 sesiones individuales y grupales, que había sido eficaz en investigaciones anteriores. La exposición consistía en hablar públicamente y delante de una videocámara. Los resultados obtenidos tras el tratamiento fueron satisfactorios, debido a que los sujetos tratados con DCS mostraron menos ansiedad social, respecto a los tratados con placebo. Por tanto, el estudio apoya la administración a corto plazo de DCS como intervención complementaria a la TE para la FS. Un mes después de la realización del tratamiento, se efectuó un seguimiento en el que participaron 23

de los 27 sujetos, mostrando que las mejoras obtenidas continuaban presentes.

Guastella y colaboradores (2008) replicaron el estudio realizado por Hofmann y colaboradores (2006), aplicando la misma terapia y utilizando una muestra más amplia (n=56) que fue dividida aleatoriamente en dos condiciones experimentales. El primer grupo (n=29) recibió TE y placebo, el segundo grupo (n=28) recibió TE y DCS (50 mg).

Los tamaños del efecto obtenidos en la mayoría de las medidas de resultado (LSAS, BFNE, LIS y GAF) estuvieron en el rango moderado. Los resultados fueron similares a los obtenidos por Hofmann y colaboradores (2006) en la escala LSAS, donde el grupo DCS mostraba una mejora mayor respecto al grupo placebo; estos efectos se mantuvieron en el seguimiento a 1 mes.

Los datos presentados por estos estudios aportan evidencia a favor de que la reducción de la ansiedad está asociada con el aprendizaje adaptativo que los sujetos pueden realizar durante una actuación en público, y este aprendizaje puede ser facilitado por la acción de un agonista parcial de los receptores NMDA, como es la DCS.

Trastorno del pánico

Otto y colaboradores (2010), han realizado uno de los últimos estudios que intenta demostrar el efecto positivo que la DCS provoca sobre el tratamiento basado en TE en los trastornos de ansiedad, este grupo de investigación ha focalizado su atención en el trastorno del pánico.

El estudio parte de la hipótesis de que la TE combinada con la DCS daría lugar a resultados significativamente mejores en el tratamiento del trastorno del pánico, respecto a una combinación con placebo. El ensayo contaba con una muestra de 27 sujetos diagnosticados de trastorno del pánico, con o sin agorafobia, que fueron divididos aleatoriamente a dos condiciones experimentales distintas: placebo con TE y DCS (50 mg) con TE. Del mismo modo, que los estudios comentados anteriormente, la administración de DCS se efectuaba antes de la sesión de TE. El tratamiento en TE constaba de 5 sesiones individuales que hacían hincapié en la exposición interoceptiva. Los investigadores concluyeron que la DCS mejoraba la

eficacia de una terapia cognitivo-conductual breve para el trastorno del pánico.

Trastorno obsesivo-compulsivo

En el estudio realizado por Storch y colaboradores (2007), con una muestra de 24 sujetos diagnosticados de TOC, no fue hallado ningún efecto positivo de la DCS en comparación con el grupo placebo. Este hecho pudo ser debido a que, al contrario de investigaciones anteriores en otros trastornos de ansiedad o en TOC, el período total de tratamiento era muy superior al estándar (12 semanas vs. 5 semanas) y el intervalo entre la administración del fármaco y el inicio de la sesión de TE era mayor al recomendado (4 horas frente a entre 1 y 2 horas). Estos resultados claramente demuestran que el efecto potenciador de la DCS depende de la frecuencia y el número de dosis administradas.

Otros estudios, como el de Kushner y colaboradores (2007), han aportado datos a favor de la utilización de la DCS como potenciador de la TE en el tratamiento del TOC. En dicho estudio, concluyeron que la DCS facilitaba la capacidad de la TE para debilitar el vínculo entre estímulos relacionados con la obsesión. Los efectos de la DCS eran evidentes después de cuatro sesiones, en comparación con las entre 10-15 sesiones que necesita el tratamiento habitual para conseguir resultados similares. A pesar de los prometedores resultados, las diferencias entre condición tratada con DCS y condición placebo, desaparecían al acabar el tratamiento y persistían así durante el seguimiento. La disminución del efecto de la DCS, después de la cuarta sesión, puede ser debido a los efectos paradójicos del antagonista NMDA que se han observado a altas dosis o dosis crónicas.

Resultados similares fueron hallados por el estudio de Wilhelm y colaboradores (2008), donde en la quinta sesión de tratamiento (de un total de diez) se conseguía un tamaño del efecto por encima del rango moderado. Del mismo modo que el estudio de Kushner y colaboradores (2007), la significación estadística desaparecía al acabar el tratamiento y continuaba en el seguimiento. Evidenciando de nuevo, que los efectos de la DCS en el tratamiento del TOC son más poderosos al inicio y van disminuyendo con el transcurso de la terapia.

En la investigación de la DCS, como potenciador de la TE en el tratamiento del TOC, se han obtenido resultados similares a los alcanzados en la investigación con fobia social y acrofobia. Pero, con el inconveniente añadido de que en los estudios de TOC, ninguno ha mostrado diferencias significativas al acabar el tratamiento en grupo DCS y grupo placebo.

CONCLUSIONES

Aunque la investigación en este campo se encuentra en un punto todavía inicial, en parte debido al gran número de cuestiones que aún quedan por resolver sobre qué mecanismos de aprendizaje y que estructuras cerebrales participan en estos procesos, en este momento podemos afirmar algunos hechos contrastados.

Tras la revisión de artículos realizada, es posible afirmar que la DCS aumenta los efectos de la extinción del miedo condicionados en ratas y la TE en humanos. Los resultados obtenidos en la investigación con roedores han sido más satisfactorios debido, en parte, al gran control de variables externas que se pueden realizar en contexto de laboratorio y a que las fobias y miedos de los humanos son, a priori, más complejos y más anticipatorios, hecho que puede interferir en la eficacia del tratamiento.

El tratamiento combinado comentado en la presente revisión se basa en un modelo interactivo, en el que el tratamiento farmacológico se focaliza de manera sistemática en aumentar el mecanismo neural que actúa en la psicoterapia. Los efectos de potenciación del tratamiento, que provoca la DCS, no desaparecen al suspender el tratamiento, disminuyendo así el considerable índice de recaídas que presentan otras estrategias farmacológicas en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Otra ventaja que presenta el tratamiento combinado con DCS es el aumento en la velocidad del tratamiento, hecho que repercute en una disminución de la carga económica de la enfermedad y en una reducción del coste del tratamiento. Esta ventaja también facilitará la difusión del tratamiento en atención primaria y aumentará, cómo no, la calidad de vida del paciente a nivel personal, emocional, social y laboral.

Aún sabiendo que los resultados obtenidos con las investigaciones en DCS invitan al optimismo, algunas cuestiones permanecen sin respuesta hasta ahora, entre ellas, saber qué interacciones podrán provocar otras medicaciones psiquiátricas comunes junto con la DCS. Por otra parte, sería interesante responder a la pregunta: si la DCS se mostraría eficaz en sujetos que previamente no hayan respondido al tratamiento con TE; además, de saber si este tratamiento podría aplicarse de manera exitosa en otros trastornos de ansiedad. Sin duda, se espera que estas cuestiones sean resueltas en investigaciones venideras.

AGRADECIMIENTOS

El Dr. Joan Deus, pertenece al Grupo de Investigación SGR 1450, de l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya. Y la elaboración del presente manuscrito ha sido en parte apoyado por el Plan Nacional de I+D+I (Beca SAF2007-62376), del Ministerio de Educación y Ciencia de España.

BIBLIOGRAFÍA

1. **American Psychiatric Association.** (2000). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición. Texto revisado. Barcelona: Masson.
2. **Barlow, D.H. y Durand, V.M.** (2007). Psicopatología. Madrid: Thomson Editores.
3. **Guastella, A.J., Dadds, M.R., Lovibond, P.F., Mitchell, P. y Richardson, R.** (2007). A randomized controlled trial of the effect of D-Cycloserine on exposure therapy for spider fear. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 466-471.
4. **Guastella, A.J., Richardson, R., Lovibond, P.F., Rapee, R.M., Gaston, J.E., Mitchell, P., et al.** (2008). A randomized controlled trial of D-Cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 544-549.
5. **Hofmann, S.G., Meuret, A.E., Smits, J.A.J., Simon, N.M., Pollack, M.H. y Eisenmenger, K.** (2006). Augmentation of exposure therapy with D-Cycloserine for social anxiety disorder. *Archives General Psychiatric*, 63, 298-304.
6. **Kushner, M.G., Kim, S.W., Donahue, C., Thuras, P., Adson, D., Kotlyar, M., et al.** (2007). D-cycloserine augments exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 62(8), 835-838.
7. **Norberg, M.M., Krystal, J.H. y Tolin, D.F.** (2008). A meta-analysis of D-Cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biological Psychiatry*, 63, 1118-1126.
8. **Otto, M.W., Tolin, D.F., Simon, N.M., Pearlson, G.D., Basden, S., Meunier, S.A., et al.** (2010). Efficacy of D-Cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biological Psychiatry*, 67, 365-370.
9. **Ressler, K.J., Rothbaum, B.O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E., et al.** (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: Use of D-Cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives General Psychiatry*, 61, 1136-1144.
10. **Richardson, R., Ledgerwood, L. y Cranney, J.** (2004). Facilitation of fear extinction by D-cycloserine: Theoretical and clinical implications. *Learning & Memory*, 11, 510-516.
11. **Schatzberg, A.F. y Nemeroff, C.B.** (2006). Tratado de psicofarmacología. Barcelona: Masson.
12. **Storch, E.A., Merlo, L.J., Bengtson, M., Murphy, T.K., Lewis, M.H., Yang, M.C., et al.** (2007). D-cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 22(4), 230-237.
13. **Van Berckel, B.N.M., Lipsch, C., Timp, S., Gispen-de Wied, C., Wynne, H., Van Ree, J.M., et al.** (1997). Behavioral and neuroendocrine effects of the partial NMDA agonist D-Cycloserine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 16, No.5.
14. **Walker, D.L., Ressler, K.J., Lu, K.T. y Davis, M.** (2002). Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-Cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *The Journal of Neuroscience*, 22(6), 2343-2351.
15. **Wilhelm, S., Buhlmann, U., Tolin, D.F., Meunier, S.A., Pearlson, G.D., Reese, H.E., et al.** (2008). Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 165(3), 335-341.