

## **INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACION DE SEROTONINA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO**

*Por* ROBERTO A. DOMÍNGUEZ\*

### **RESUMEN**

*La prevalencia del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en el curso de la vida es mayor que la de la esquizofrenia o la del trastorno de pánico. Si bien la primera consideración para el tratamiento del TOC es terapia de comportamiento, su medicación farmacológica también puede resultar efectiva. Existen múltiples estudios controlados, realizados con clomipramina (CIMI) que confirman la eficacia de este agente. Recientemente se publicaron extensos estudios controlados, realizados con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs), que también demuestran la utilidad de este grupo de drogas. Sin embargo, a diferencia del tratamiento de la depresión, es evidente que algunos ISRSs son más efectivos que otros en el tratamiento del TOC. Si se consideran los resultados obtenidos en los estudios controlados de dosis fijas de estas drogas, la fluoxetina (FLX) demuestra tener una evidente ventaja neta sobre otros ISRSs. Los resultados también indican que si bien la eficacia de FLX depende de la dosis administrada, 20mg por día puede ser una dosis efectiva ( $P < 0,001$ ). La interrupción prematura debido a efectos secundarios fue escasa y similar tanto en el grupo tratado con dosis de 20mg por día de fluoxetina (3,4%) como en el que recibió el tratamiento con placebo (2,2%). Además, la mejoría de los síntomas depresivos concomitantes básicos fue independiente de la respuesta al tratamiento antiobsesivo. El perfil benigno que presentan los ISRSs con respecto a sus efectos secundarios hace que estas drogas sean, por lo general, más atractivas que la CIMI en el tratamiento del TOC.*

### **SUMMARY**

*The lifetime prevalence of obsessive-compulsive disorder (OCD) is greater than that of schizophrenia or panic disorder. Although the first consideration in the treatment of OCD should be behavior therapy, pharmacologic treatment can also be effective. Multiple*

---

\* Doctor en Medicina, Profesor de Psiquiatría, Universidad de Miami, Facultad de Medicina, USA.

controlled studies with clomipramine (CIMI) confirm the efficacy of this agent. More recently, large controlled studies with the selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) have been published, also demonstrating the usefulness of this group of drugs. However, unlike with depression, it appears that some SSRIs demonstrate greater efficacy than others in the treatment of OCD. Considering the results from the controlled fixed-dose studies with these drugs, fluoxetine (FLX) shows a net effect size advantage over the other SSRIs. Results also show that although the efficacy of FLX is dose dependant, 20 mg/day can be an effective dose ( $P < 0.001$ ). Premature discontinuations from side effects were few and similar for the fluoxetine 20 mg/day dose group (3.4%) and the placebo group (2.2%). In addition, the improvement of baseline concomitant depressive symptoms were independent from the anti-obsessive treatment response. The SSRIs benign side effect profile make them generally more attractive than CIMI in the treatment of OCD.

**PALABRAS-CLAVE:** Trastorno obsesivo-compulsivo, serotonina, fluoxetina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

**KEY WORDS:** Obsessive-compulsive disorder, serotonin, fluoxetine, selective serotonin re-uptake inhibitors.

## ANTECEDENTES

### A. Alcance del problema y primera alternativa farmacológica

Durante la última década surgieron dos factores fundamentales que impulsaron el renovado interés en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). En primer lugar, se publicaron los resultados preliminares del estudio realizado en el Area Operativa del Servicio de Epidemiología, que se realizó en los Estados Unidos entre 1980 y 1985<sup>1</sup>. Los resultados de este estudio indicaron que la prevalencia de la mayoría de los trastornos psiquiátricos no sólo era más alta en el curso de la vida que la estimada anteriormente, sino que el TOC era más frecuente de lo que se suponía<sup>2</sup>. El TOC ocupaba el cuarto lugar entre los trastornos psiquiátricos,

después del alcoholismo (13,5%), los trastornos fóbicos (12,6%) y la depresión severa (4,9%)<sup>3</sup>. La prevalencia del TOC en el curso de la vida, informada en 2,5%, era más alta que la del trastorno de pánico (1,6%) y la de la esquizofrenia (1,4%) (Tabla 1).

El segundo factor fue el desarrollo de la investigación de la clomipramina (CIMI) en los Estados Unidos. La eficacia singular de la CIMI para el TOC fue informada por primera vez por una persona de nacionalidad española en 1967<sup>4</sup>. Desde entonces, tanto por vía oral como intravenosa, fue ampliamente reconocida como efectiva para el tratamiento del TOC<sup>5-9</sup>. Poco después de 1985 se comenzaron a realizar en los Estados Unidos extensos estudios doble ciegos y de uso humanitario. A pesar que los resultados de estos estudios se publicaron con posterioridad<sup>10</sup>, sus noticias, al

**TABLA 1.**  
**INDICES DEL ESTUDIO ECA DE FRECUENCIA EN EL CURSO**  
**DE LA VIDA REALIZADO EN 5 LUGARES**

Trastorno	Frecuencia en el curso de la vida
Trastornos de ansiedad:	14,6
Fobias	12,6
Pánico	1,6
Obsesivo-compulsivo	2,5
Trastornos afectivos:	8,3
Depresión severa	4,9
Trastorno bipolar	1,3
Otros:	
Esquizofrenia	1,4
Relacionados con el alcoholismo	13,5

Adaptado de Regeir y otros, JAMA, 11-90

igual que la utilización restringida de la CIMI, se difundieron con rapidez entre los centros académicos estadounidenses. La eficacia indiscutida de la CIMI probada en estos estudios, llevó a que, en 1989, se comenzara la comercialización de su fórmula oral en los Estados Unidos. Sin embargo, resultó evidente que la CIMI era sólo parcialmente efectiva y para un número limitado de pacientes. Es más, en su utilización clínica posterior, el perfil de sus efectos secundarios impedía, con frecuencia, su extensión a dosis terapéuticas<sup>11</sup>.

#### *B. Relación entre el TOC, la serotonina y la CIMI*

Existían varias teorías de investigación que permitían suponer que la

actividad terapéutica diferenciada de la CIMI para el TOC podría relacionarse con su potente inhibición de recaptación de serotonina (5-HT)<sup>12-14</sup>. A pesar que gran parte de los esfuerzos realizados para relacionar la eficacia de la CIMI con los niveles de suero resultaron ambiguos<sup>15-17</sup>, se puso de manifiesto que la relación más estrecha entre 5-HT y TOC yacía en el beneficio preferente de la CIMI para algunos pacientes con TOC<sup>18</sup>. Mientras que la CIMI es útil para el TOC, los antidepresivos tricíclicos similares que son bloqueadores de recaptación 5-HT menos potentes, no son efectivos<sup>6,8,19</sup>. A medida que los investigadores comenzaron a aceptar la hipótesis de 5-HT para el TOC, se comenzaron a realizar, en los Estados Unidos, pruebas de investigación extensas con un

grupo de drogas denominadas inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs) para el tratamiento de la depresión<sup>20</sup>.

### *C. Primeras experiencias con fluoxetina para el TOC.*

Ya en 1985 se consideraba que la fluoxetina (FLX) era efectiva para tratar la depresión severa<sup>21-24</sup>. Se iniciaron en los Estados Unidos extensas pruebas doble ciegas de confirmación. Dado que la FLX presentaba beneficios preferentemente para algunos pacientes con depresión, empezó a estar disponible para uso en humanos restringido. Cuando comenzó a conocerse el perfil farmacodinámico de la FLX como inhibidor de la recaptación de 5-HT selectivo y más potente que la CIMI, junto con su perfil de efectos secundarios más benigno en comparación con los tricíclicos de referencia, algunos investigadores comenzaron a utilizar la FLX en el tratamiento de algunos de sus pacientes con TOC<sup>25, 26</sup>.

Al año siguiente, la FLX estaba disponible en los Estados Unidos para el TOC con un protocolo de uso para humanos. La libertad del fabricante y la disponibilidad que tenían determinados investigadores para realizar investigaciones relativamente irrestrictas sobre FLX, tanto para la depresión como para TOC, no tenían ni precedentes ni comparación en el desarrollo reciente de drogas psicotrópicas en los Estados Unidos. La utilización limitada de FLX en un ambiente natural no sólo ayudó a aquellas personas que parecían obtener un beneficio singular de la fluoxetina sino que permitió establecer aún mejor sus aplicaciones

terapéuticas y exploró con más precisión el perfil de sus efectos secundarios.

### *D. Descubrimientos a partir de las primeras pruebas abiertas.*

A partir de esta experiencia limitada con FLX para TOC, los investigadores más importantes comenzaron a conocer los factores fundamentales de su eficacia<sup>27-29</sup>. Por ejemplo, si se compara su eficacia para la depresión, la demora de la respuesta es mayor cuando se prescribía FLX para TOC. De esta manera, cuando se diseñaron los estudios de eficacia comparativa para casos severos, el tratamiento debía ser más prolongado que para la depresión. Al igual que con la CIMI, también resultó evidente que un porcentaje más pequeño de los pacientes respondía al tratamiento. Se necesitarían muchos pacientes para separar FLX del placebo. Las recaídas eran frecuentes cuando la terapia con fármacos se interrumpía<sup>30, 31</sup>. Debido a esta situación se concluyó que era indispensable incluir una fase de extensión en todos los estudios de FLX para TOC. Finalmente, también parecía que el perfil de los efectos secundarios de la FLX era benigno. Se planteó que algunos pacientes con TOC que interrumpieron su tratamiento con la CIMI debido a sus efectos secundarios<sup>11</sup> podrían beneficiarse con FLX.

Otra importante observación que surgió en estas pruebas abiertas fue que para lograr mejorías con FLX en TOC, parecía ser necesario administrar dosis más altas que para la depresión<sup>25, 31</sup>. En la mayoría de los estudios abiertos con pacientes con TOC se utilizaron dosis de FLX de

80 mg por día<sup>26-28</sup>. En 1987 ya se consideraba que FLX tenía una curva plana de dosis-respuesta para la depresión<sup>32-34</sup>. La dosis inicial ideal, la dosis óptima y también la de mantenimiento parecía ser de 20mg por día<sup>35</sup>. ¿Tenía FLX una curva plana de dosis-respuesta para la depresión pero no así para el TOC? El diseño de un estudio de FLX en el TOC debía establecer tanto su eficacia como su dosis ideal. Se indicó realizar un extenso estudio con dosis fijas.

#### *PRUEBA CON DOSIS FIJAS DE FLUOXETINA PARA EL TOC MODELO PARA ESTUDIOS FUTUROS CON OTROS ISRSS*

##### *A. Diseño del estudio con dosis fijas de FLX.*

Hacia fines de 1987 se concluyó el protocolo para un estudio con dosis fijas de FLX para el tratamiento del TOC en los Estados Unidos<sup>36</sup>. La realización de una prueba clínica fundamental cumple dos importantes propósitos. El primero es el de demostrar a la agencia de regulación en los Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*), que la droga es segura y efectiva para esa indicación específica. El otro propósito es que sus resultados guíen a los médicos clínicos en el uso de la droga.

La propuesta de una prueba con dosis fijas no sólo podría demostrar la eficacia de la FLX, sino que también podría determinar su dosis óptima. Un estudio balanceado de cuatro subgrupos, como el elegido para determinar la eficacia de la FLX para el TOC, consta de tres pruebas paralelas

independientes en una sola. El estudio, con diseño doble ciego al azar, equiparó la eficacia de la FLX en dosis fijas de 20, 40 y 60mg por día, con pacientes que recibieron placebo. De esta manera, si todas las dosis de FLX tenían efecto superior al del placebo, o si una dosis de FLX podría tener ventaja sobre otra, este diseño lo revelaría.

La fase doble ciega aguda de FLX en el estudio del TOC fue precedida por un período corrido de una semana con placebo simple ciego. Los pacientes seleccionados al azar para formar los grupos de 20 y 40mg por día comenzaron su tratamiento con las dosis asignadas, mientras que aquellos seleccionados para el grupo de 60mg comenzaron con dosis de 40mg por día durante una semana. La duración del tratamiento para la fase aguda fue de 13 semanas, para permitir que cada grupo de tratamiento activo recibiera su dosis establecida durante 12 semanas como mínimo.

##### *B. Selección de los pacientes.*

Para ser incluidos en la prueba de dosis fijas de FLX<sup>35</sup>, todos los pacientes debían cumplir los criterios DSM-III-R para el diagnóstico de Eje I principal del TOC (Figura 1)<sup>32</sup>. Todos debían ser pacientes ambulatorios, cuyos síntomas se hubiesen manifestado hace un año, como mínimo. Se podrían incluir pacientes con síntomas depresivos concomitantes, siempre que su diagnóstico primario fuera TOC. Los pacientes que satisfacían criterios para otros diagnósticos se excluyeron sistemáticamente de esta prueba. La población del estudio estaba conformada casi en su totalidad por

**FIGURA 1****Criterios DSM-IV para el trastorno obsesivo-compulsivo**

- Requiere obsesiones o compulsiones
- Los síntomas deben considerarse excesivos y no razonables
- Los síntomas deben producir angustia marcada, ocupar tiempo e interferir con el comportamiento social/laboral
- Deben excluirse obsesiones y compulsiones asociadas con trastornos de la alimentación, trastornos dismórficos corporales, alcoholismo y abuso de sustancias tóxicas, tricotilomanía, parafilias, hipocondría, depresión severa y otros.

personas adultas, cuyas edades oscilaban entre 18 y 65 años de edad. Todos los pacientes firmaron su consentimiento informado por escrito antes de comenzar la prueba.

Se exigió un umbral de gravedad para los síntomas básicos iniciales. Todas las personas incluidas en el estudio debían estar calificadas como moderadamente enfermas o más en el componente de gravedad de la escala básica inicial de Impresión Clínica Global (ICG)<sup>38</sup>. Además, los pacientes con obsesiones y compulsiones fueron calificados con un mínimo de 16 en la escala obsesiva-compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS)<sup>39</sup>. Esta última se consideró el principal instrumento para obtener resultados (Figura 2). Se utilizaron otros sistemas de medición como variables continuas, como ICG,

**FIGURA 2.****RESUMEN PARA DETERMINAR LA ESCALA OBSESIVO-COMPULSIVA DE YALE-BROWN (Y-BOCS).**

<i>Obsesiones</i>	<i>Compulsiones</i>
Tiempo ocupado	Tiempo ocupado
Interferencia	Interferencia
Angustia	Angustia
Resistencia	Resistencia
Nivel de control	Nivel de control

Cada punto se clasifica entre 0 y 4

0 = no presente

1 = leve

2 = moderado

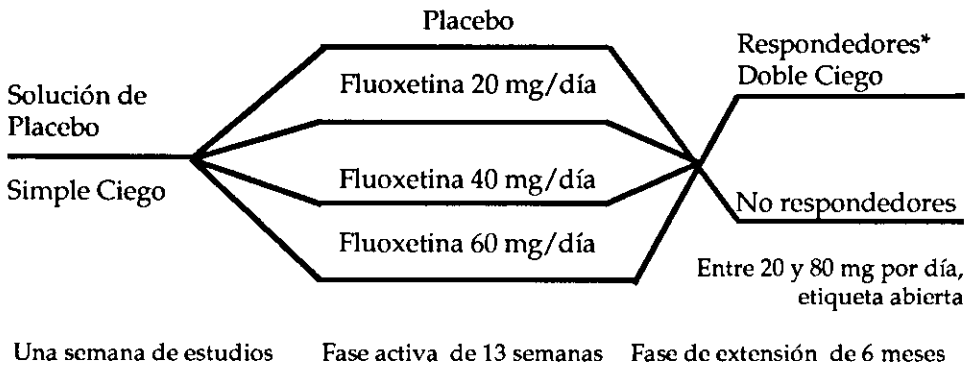
3 = grave

4 = extremo

nivel máximo = 40

FIGURA 3.

Estudio con dosis fijas de fluoxetina para TOC: Diseño del estudio.



\* Reducción 25% en Y-BOCS desde síntomas iniciales y mucho mejor, por lo menos, en las CGI.

IGP (Impresiones Globales del Paciente)<sup>38</sup>, la escala de calificación psicopatológica total (ECST)<sup>40</sup> y la escala de depresión Hamilton de 17 puntos (HAM-D)<sup>41</sup>. Todas las calificaciones se consignaron cuando se seleccionó el paciente y se determinaron sus síntomas básicos, al finalizar la primera semana y, posteriormente, cada dos semanas.

Se excluyeron los pacientes que presentaban enfermedades graves. En el momento de la selección se completó la historia médica y se realizó un examen físico de cada paciente. Los signos vitales se obtuvieron en cada visita de estudio programada. Durante las visitas predeterminadas se realizaron estudios de laboratorio y electrocardiogramas. En cada visita también se registraron los efectos secundarios manifestados. Se excluyeron los pacientes que habían utilizado psicotrópicos en la semana anterior a

la selección. Durante la prueba se prohibió el uso de todo tipo de psicotrópicos.

### C. Fase de extensión.

Los pacientes que completaran la prueba ingresarían en una fase de extensión de 6 meses de duración y dos etapas, de acuerdo con su respuesta al tratamiento durante la fase grave. Los pacientes se clasificaron por categorías como "respondedores" y "no respondedores" después de la fase grave (Figura 3). Los "respondedores" lograron una reducción de 25% o más en el Y-BOCS de los síntomas básicos iniciales y fueron calificados como mucho mejor, por lo menos, en el ICG. El resto de los pacientes se incluyó en la categoría de "no respondedores". El grupo de "respondedores" continuó el tratamiento doble ciego, con su dosis fija histórica, durante todo el período

de 6 meses. Los pacientes "no respondedores" fueron tratados con FLX a etiqueta abierta, con dosis de entre 20 y 80mg por día.

#### RESULTADOS DEL ESTUDIO CON DOSIS FIJAS

##### *A. Pacientes que completaron la prueba, demografía y calificación básica inicial.*

En el estudio del TOC con dosis fijas de FLX participaron ocho centros médicos<sup>36</sup>, y se reclutaron 355 pacientes ambulatorios en total para la fase aguda, quienes pudieron ser evaluados por seguridad. De estos 355 pacientes, 281 (79,2%) completaron la totalidad de la prueba de 13 semanas de duración y 311 (87,6%) completaron 7 semanas de tratamiento como mínimo, y fueron evaluados en cuanto a la eficacia del tratamiento. El porcentaje de pacientes que completó el estudio fue superior que en la mayoría de los estudios controlados por múltiples centros que evalúan trastornos del

humor y la ansiedad.

En la Tabla 2 se consignan las variables demográficas más importantes para la totalidad de la muestra de pacientes. La edad media de los pacientes fue de 36,9 años. Este valor es ligeramente inferior al de la mayoría de los estudios de depresión. La gran mayoría de los pacientes eran blancos de origen no hispano (90,7%). Las mujeres representaron 55,2% de la muestra. A diferencia de la depresión, donde la relación entre hombres y mujeres es de aproximadamente 1:2, para TOC esta relación es de casi 1:1, tal como se refleja en la distribución por género de esta prueba. Casi todos los pacientes estudiados informaron tener tanto obsesiones como compulsiones (94,4%), y 34,9% de ellos fue calificado con >11 en la prueba HAM-D de 17 puntos. Finalmente, 36,9% de los pacientes cumplieron los criterios del diagnóstico en cuanto a presentar trastornos de humor no bipolar en sus síntomas básicos iniciales (por lo general, depresión severa), pero en to-

TABLA 2

#### ESTUDIO CON DOSIS FIJAS DE FLUOXETINA PARA TOC: DEMOGRAFÍA

Edad media	36,9 años
Mujeres	55,2%
Personas de raza blanca, no pertenecientes a minorías	90,7%
Con obsesiones y compulsiones	94,4%
Calificación HAM-D >11	34,9%
Diagnóstico de trastornos de humor no bipolar	36,9%



TABLA 3

**ESTUDIO CON DOSIS FIJAS DE FLUOXETINA PARA TOC:  
SÍNTOMAS BÁSICOS INICIALES POR GRUPO DE TRATAMIENTO.**

Medición	Placebo n=89	20 mg n=87	40 mg n=89	60 mg n=90
Y-BOCS (total)	24,3	23,6	23,5	24,4
HAM-D (17 puntos)	9,0	9,2	9,6	9,4
CGI (gravedad)	5,0	5,0	5,1	5,1
CPRS	10,7	11,2	11,3	11,2

dos los casos el TOC fue el diagnóstico principal. El análisis estadístico de todas las variables demográficas demostró que las comparaciones entre grupos carecía de importancia.

La calificación básica media para Y-BOCS estaba comprendida entre 23,5 (grupo de 40mg) y 24,4 (grupo de 60mg) (Tabla 3). Estos valores son ligeramente inferiores a los obtenidos en el extenso estudio doble ciego de la CIMI<sup>10</sup>, en el cual la calificación Y-BOCS básica inicial resultó de 26,5 para los grupos de placebo y CIMI combinados. Sin embargo, las calificaciones para FLX pueden compararse con aquellas informadas en el resultado de los estudios con dosis fijas de sertralina (SRT) (23,7)<sup>42</sup> y paroxetina (PRX)<sup>43</sup> en el tratamiento del TOC. Las calificaciones HAM-D medias estaban comprendidas entre 9,0 (placebo) y 9,6 (grupo de 40mg), lo que señala un ligero nivel de síntomas depresivos básicos iniciales. Las calificaciones de gravedad básica inicial de ICG se encontraron dentro de los valo-

res marcadamente enfermo (5,0-5,1) en todos los grupos. Este valor es superior al de la mayoría de las pruebas de pacientes externos con depresión. El análisis de estas variables básicas iniciales demostró carecer de importancia estadística entre los grupos.

*B. Resultados: consideraciones estadísticas.*

Los resultados para las variables continuas de las pruebas clínicas (Y-BOCS, ICG, etc.) pueden analizarse "semana a semana" o por "punto final" (análisis de la última observación registrada). El análisis "semana a semana" es aceptable, pero no considera el resultado de los pacientes que interrumpieron la prueba después del comienzo de la misma. El análisis de "punto final" tiene más valor estadístico. Si se utiliza esta última estrategia se evalúa el resultado de todos los pacientes incluidos en la prueba. Debido a que para la FLX en el estudio del TOC casi 80% de los pacientes completaron la prueba, los resultados del aná-

lisis de "punto final" fueron similares a aquellos que se obtuvieron con el análisis "semana a semana".

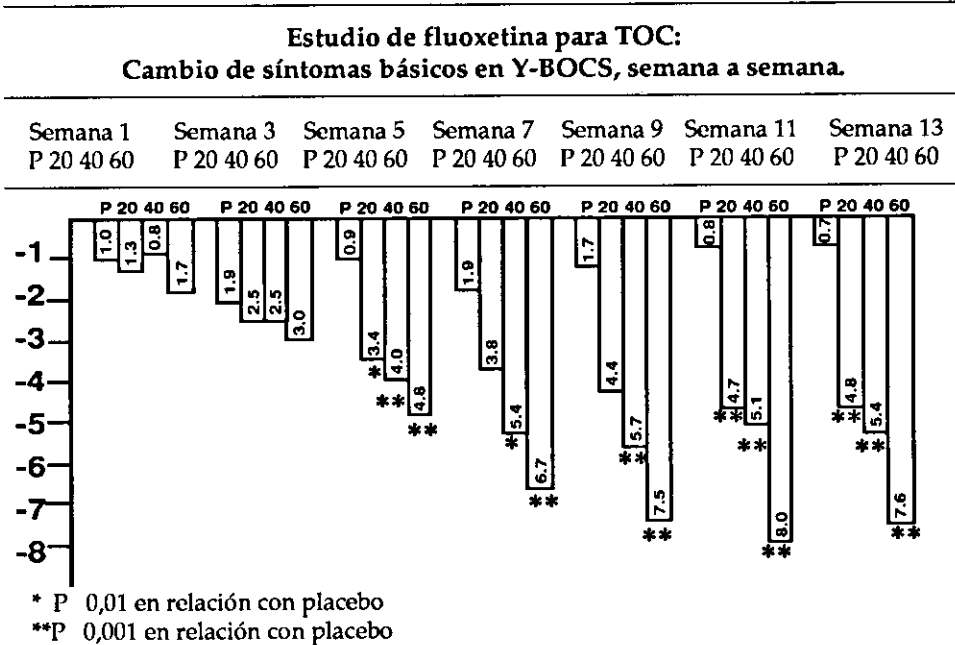
Otro factor que debe tenerse en cuenta es el informe de las variables continuas y las descripciones de las categorías. Es importante señalar que se esperaba que los resultados de todas las mediciones cambiaran con el tiempo (variables continuas). También es vital considerar a los pacientes como "respondedores" o "no respondedores" según criterios específicos determinados con anterioridad. En esta prueba, la categoría de los pacientes "respondedores" se definió como aquellos pacientes que: a) completaron la prueba de 13 semanas, b) redujeron 25% su calificación Y-BOCS como mínimo y, c) mejoraron su calificación

por lo menos a mucho mejor en la escala ICG. Estos son los mismos criterios que se utilizaron para asignar a los pacientes a las dos etapas de extensión descritas anteriormente.

### C. Eficacia: principal medición del resultado

Se consideró que la prueba Y-BOCS podría identificarse como el instrumento principal de medición de los resultados. Los resultados de semana a semana (Figura 4) para Y-BOCS revelan que, para la estadística, los grupos en tratamiento no comenzaron a diferenciarse de los de placebo hasta la quinta semana. Todos los grupos activos fueron evidentemente superiores ( $P < 0,001$ ) a los de placebo en las

FIGURA 4

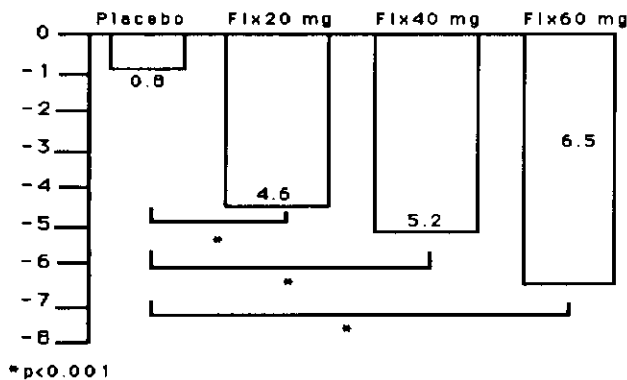


semanas número 11 y 13. Esta demora en responder señala una importante diferencia en la terapia con fármacos para la depresión y TOC. Ante la ausencia de una respuesta clínica, la interrupción de una droga no efectiva después de 4 a 6 semanas es aceptable para los casos de depresión. Para el TOC, el tratamiento con dosis terapéuticas debería continuar durante 10 semanas como mínimo antes de ser interrumpido. Los resultados de Y-BOCS semana a semana también indican que existe una relación coherente entre dosis y respuesta en cada período de evaluación. A pesar que una dosis de 20mg por día puede resultar efectiva, la dosis de 60mg fue numéricamente superior a la dosis de 20 y 40mg en cada visita. Si un paciente presenta una respuesta insuficiente o no responde en absoluto a dosis menores, ésta se debe incrementar a 60mg por día. Esto se opone a los extensos estudios controlados de dosis fijas de ISRSs para casos de depresión, que sugiere una curva plana en la relación dosis-respuesta <sup>44</sup>.

Tal como se había anticipado, los pacientes con TOC raramente responden al tratamiento con placebo <sup>45</sup>. Los estudios anteriores realizados con FLX <sup>25,29</sup>, el extenso estudio con CIMI doble ciego <sup>10</sup>, las pruebas controladas con otros ISRSs <sup>46</sup>, la experiencia clínica anterior y los resultados de esta prueba <sup>36</sup>, ilustran convincentemente este punto básico. A diferencia de las pruebas controladas para casos de depresión, en las que el índice de respuesta al placebo puede ascender a 30-40%, en el caso del TOC, la respuesta al tratamiento con placebo no debería ser superior a 10%. El análisis de punto final de la escala Y-BOCS destaca los descubrimientos explicados anteriormente (Figura 5). Existe una relación entre dosis y respuesta para la FLX en el TOC. Estadísticamente, todos los grupos que recibieron tratamiento activo manifestaron su superioridad con respecto a los grupos tratados con placebo y evidencian un alto nivel de confianza ( $P < 0,001$ ). De esta manera, una dosis de 20mg por día puede ser

FIGURA 5

Estudio con dosis fijas de fluoxetina: Cambio en Y-BOCS al punto final



efectiva para el tratamiento del TOC. Sin embargo, existe una ventaja numérica para la dosis de 60mg en comparación con la de 20mg por día. No existen diferencias de importancia entre los grupos que recibieron tratamiento activo. Por último, el análisis de punto final destaca que los pacientes con TOC no responden al tratamiento con placebo.

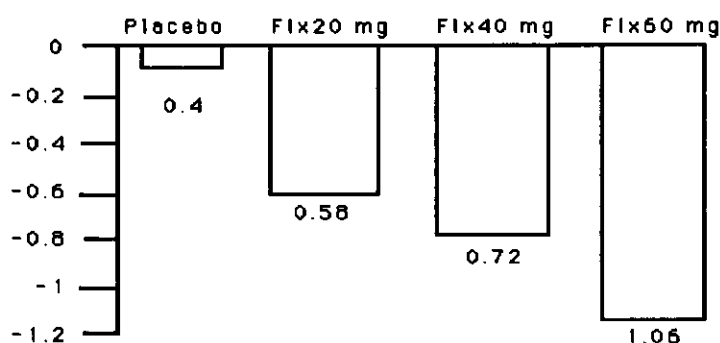
#### D. Resultados de otras mediciones

El análisis de punto final para las tres dosis demostró que la FLX fue superior al placebo en cada una de las mediciones de resultados probadas ( $P < 0,01$ ). Estas mediciones comprendían el estudio de las IGP, ambos aspectos del ICG (gravedad y mejoría) y el ECST. La gravedad ICG demuestra que existe una relación dosis-respuesta, pero que no existen diferencias de importancia estadística entre los diferentes grupos tratados activamente con

la droga (Figura 6). Una vez más, los resultados indican que los pacientes con TOC no responden al tratamiento con placebo. En la medición de mejoría ICG se ilustra mejor la ventaja de la dosis de 60mg con respecto a la de 20mg y el placebo (Tabla 4). Si se combinan los grupos calificados como "mucho mejor" y "muchísimo mejor" en la categoría con la descripción "mejor", sólo alcanzan este resultado el 11% de los pacientes (que completaron 7 semanas de tratamiento como mínimo) quienes pueden ser evaluados en cuanto a eficacia y que se asignan al grupo tratado con placebo. Sin embargo, 36% de los pacientes que reciben dosis de 20mg y 47% de los pacientes del grupo que recibe 60mg logran la calificación mejor. Resulta evidente la ventaja numérica del grupo con dosis de 60mg por día con respecto al resto de los grupos en tratamiento. Es interesante observar que ninguno de los pacientes de los grupos

FIGURA 6

Cambio Promedio en la ICG (Severidad hacia el final del ensayo)



Todas las comparaciones *vs.*  $P \leq 001$

TABLA 4

ESTUDIO CON DOSIS FIJAS DE FLUOXETINA PARA TOC: CLASIFICACION DE LOS RESULTADOS DE LAS MEJORAS DE LAS CGI EN PERSONAS QUE COMPLETARON EL ESTUDIO.

Clasificación del resultado	Fluoxetina			
	Placebo	20 mg/día	40 mg/día	60 mg/día
Peor	8%	0%	0%	0%
Sin cambios	64%	41%	33%	29%
Mejoría mínima	17%	23%	28%	24%
Mucho mejor	8%	28%	27%	28%
Muchísimo mejor	3%	8%	12%	19%

que recibieron medicación en forma activa fue calificado como "peor".

También son interesantes los resultados de la escala HAM-D de 17 puntos. La respuesta antiobsesiva a la FLX fue independiente de los cambios en HAM-D. Sin embargo, los síntomas de depresión secundarios mejoraron con el tratamiento con la FLX. A pesar que los niveles básicos medios de depresión eran leves, se observaron niveles con valor estadístico ( $P < 0,01$ ) en el registro de punto final a favor de todas las dosis de FLX en comparación con el tratamiento con placebo (Figura 7). No se detectaron diferencias entre las dosis. Sin embargo, para los síntomas depresivos que acompañan al TOC, la dosis de 20 y 40mg fue numéricamente superior a la dosis de 60mg por día. Estos resultados sugieren que, a diferencia de la respuesta con FLX en TOC, la mejoría de los síntomas depresivos secundarios no mantiene una relación dosis-respuesta. En su lugar, y tal como lo demostraron los estudios realizados sobre depresiones graves, las dosis menores de FLX pueden proporcionar una respuesta ópti-

ma<sup>32,35</sup>. Esto confirma la actividad específica antiobsesiva de drogas tales como la FLX y la CIMI, que aparentemente son independientes de su acción antidepressiva. Los síntomas depresivos secundarios de los pacientes con TOC tampoco mejoraron con el placebo.

#### E. Descripción de las categorías.

Los pacientes que podían ser evaluados fueron calificados como "respondedores" y "no respondedores" según la reducción de sus síntomas básicos iniciales registrados en la escala Y-BOCS. A diferencia de la depresión, donde una reducción de 50% en HAM-D se considera una "respuesta" parcial, es posible discutir si una reducción de por lo menos 25 ó 35% en Y-BOCS debería considerarse una respuesta parcial para TOC. Se consig- nan ambos análisis (Tabla 5). Si se utiliza cualquiera de estos criterios, la respuesta aproximada al tratamiento con placebo es 10%. Los índices de respuesta para los grupos que recibieron medicación activa son entre 3 y 4

FIGURA 7

Cambio Promedio en el HAM-D17 desde el principio hasta el final del ensayo.

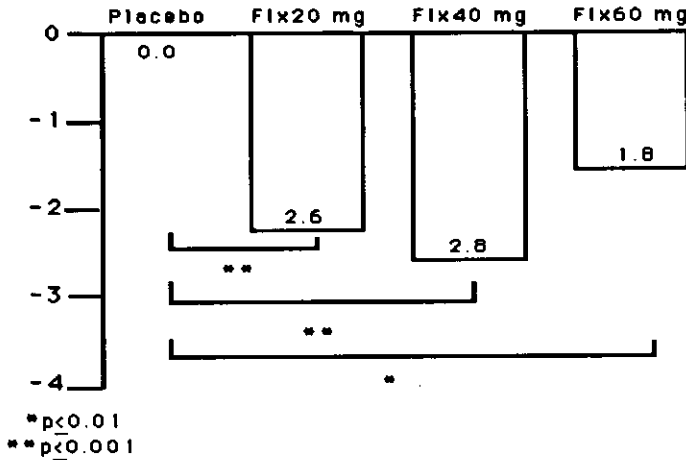


TABLA 5

ESTUDIO CON DOSIS FIJAS DE FLUOXETINA PARA TOC: RESUMEN DE LOS ÍNDICES DE RESPUESTA (ANÁLISIS DE PUNTO FINAL).

Grupo de tratamiento	n	Porcentaje de mejoría*		Valor p en relación con placebo**
		25%	35%	
Placebo	82	12,2	8,5	
20 mg de fluoxetina	78	44,9	32,1	<0,001
40 mg de fluoxetina	74	40,8	32,4	<0,001
60 mg de fluoxetina	77	48,0	35,1	<0,001

(\*) Reducción de > 25 ó 35% de los síntomas básicos iniciales en Y-BOCS, respectivamente.

(\*\*) Comparación entre cada grupo de tratamiento activo y el grupo tratado con placebo en > 25 y 35%.

veces superiores que los obtenidos en los grupos tratados con placebo. Estas comparaciones con el grupo tratado con placebo evidenciaron un alto gra-

do de confianza ( $P < 0,001$ ). Sin embargo, los hallazgos indican que más de la mitad de los pacientes no responden al tratamiento.

*F. Efectos adversos, parámetros de laboratorio y signos vitales*

El tipo y la frecuencia de los efectos secundarios informados fueron, por lo general, aquellos que normalmente se esperan con ISRSs (Figura 8). Sin embargo, surgieron algunos resultados que no se habían previsto. Los efectos adversos cuya incidencia estadística es mayor con la FLX que con el placebo, incluyeron náuseas, estremecimiento y sequedad inesperada en la boca. Su incidencia pareció depender de la dosis. Los efectos secundarios esperados con la FLX, notablemente ausentes en esta lista, abarcaron nerviosismo, insomnio y disfunción sexual. Existieron otros efectos adversos que aparentemente estaban relacionados con el tratamiento, a pesar que su comparación con los del grupo tratado con placebo no alcanzaron importancia estadística. Esos efectos comprendieron dolores de cabeza y anorexia (sólo con dosis de 60mg por día), colitis (con dosis de 40mg) y, sorprendentemente, somnolencia con todas las dosis. Quizás sea menos probable que los pacientes que padecen TOC tratados con FLX informen efectos secundarios que provocan estados de alerta (nerviosismo, insomnio) y más probable que informen estados de sedación (somnolencia).

Aparentemente, los pacientes con TOC informan la misma cantidad de efectos secundarios que los pacientes con depresión. Sin embargo, es menos probable que los pacientes con TOC interrumpan el tratamiento en forma anticipada debido a estos efectos secundarios. El porcentaje de pacientes que recibía 20mg por día y que

**FIGURA 8**  
**ISRSs: Efectos secundarios por clase**

- angustia/G.I. /náuseas
- nerviosismo / insomnio
- cefaleas
- temblores
- somnolencia
- disfunción sexual

interrumpió el tratamiento debido a sus efectos adversos fue de 3,4%. Este valor fue similar al índice de pacientes tratados con placebo (2,2%) (Tabla 6). En los grupos que recibían dosis mayores, más pacientes interrumplieron el tratamiento debido a sus efectos adversos (40mg: 13,5%, 60mg: 18,9%). La comparación estadística entre estos dos grupos y el que recibía dosis de 20mg fue sustancial ( $P < 0,05$ ). Los resultados indican que no es aconsejable comenzar el tratamiento de FLX con dosis más altas. La estrategia para el incremento de la dosis en el TOC podría ser similar a aquella que se utiliza para la depresión. Los pacientes deberían comenzar con 20mg por día. Si no se evidencia una mejoría parcial, como mínimo, después de 5 a 6 semanas de tratamiento, debería incrementarse la dosis, primero a 40mg durante 2 a 4 semanas y, posteriormente, si se indica, a 60mg por día. Es interesante observar que todos los pacientes que interrumplieron su tratamiento prematuramente debido a su falta de eficacia estaban asignados al grupo tratado con placebo.

Durante el estudio no surgieron diferencias de importancia en los sig-

TABLA 6

## ESTUDIO CON DOSIS FIJAS DE FLUOXETINA: PORCENTAJE DE INTERRUPTIONES PREMATURAS.

- Seleccionados al azar para la fase activa : 355
- Completaron por lo menos:
  - 7 semanas de tratamiento: 87,6%
  - las 13 semanas: 79,2%
- porcentaje de interrupciones prematuras:

	Fluoxetina			
	Placebo	20 mg	40 mg	60 mg
Efectos adversos	2	3	13	19
Falta de eficacia	8	0	0	0
Seguimiento imposible	2	3	1	1
Violación de protocolo	0	2	3	1
Razones no relacionadas con el tratamiento	2	7	8	6

nos vitales u otros parámetros de laboratorio. Las comparaciones del peso entre el momento inicial y la semana número 13 fueron insignificantes. Sin embargo, FLX puede producir anorexia transitoria<sup>47</sup>, que clínicamente es más evidente con dosis mayores. En la Universidad de Miami se seleccionaron 51 pacientes al azar para realizar esta prueba<sup>48</sup>. Las comparaciones del peso durante 5 semanas de tratamiento, a pesar que carecen de importancia estadística, revelaron una reducción relacionada con las dosis (Figura 9). Básicamente, esta reducción desapareció en la semana número 13. Algunos pacientes con TOC, que temen contaminarse, pueden perder peso antes de comenzar el tratamiento. Dado que la FLX puede provocar anorexia transitoria, estos pacientes deben ser controlados de cerca para verificar pérdida adicional de peso aun cuando su mejoría sea evidente.

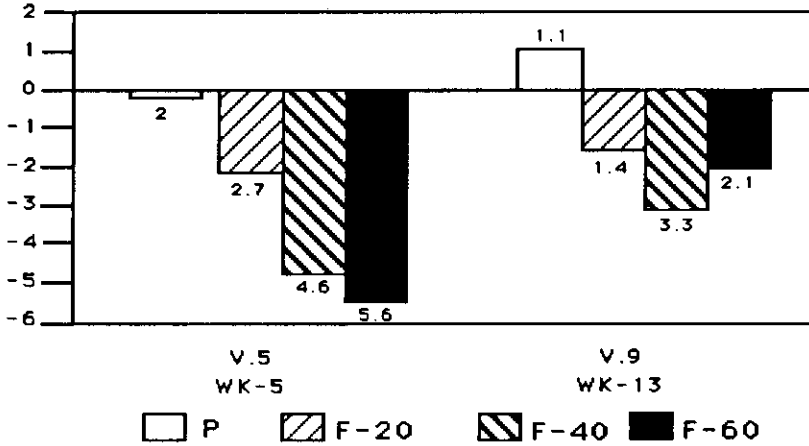
## G. Resultados de la fase de extensión.

De los 281 pacientes que completaron el estudio agudo de 13 semanas, 274 (97,5%) eligieron continuar con la fase de extensión de 6 meses de duración<sup>49</sup>. Los pacientes "respondedores" (n=76) se mantuvieron doble ciegos y continuaron el tratamiento durante los 6 meses adicionales con sus dosis asignadas. Los pacientes "no respondedores" (n=198) recibieron tratamiento con FLX a etiqueta abierta, con dosis de 20 a 80mg por día. Los resultados de la extensión de respondedores sugiere que no se desarrolla tolerancia a los efectos antiobsesivos de la FLX en un período de continuación de 6 meses. Los pacientes asignados a todos los grupos con tratamiento activo demostraron una mejoría más pronunciada con respecto a la calificación que obtuvieron en la fase aguda. El grupo que recibió dosis de



FIGURA 9

Estudio con dosis fijas de fluoxetina: Cambio medio de peso desde los síntomas básicos iniciales (sólo un lugar).



60mg por día exhibió la mejoría adicional más alta de todos los grupos. El grupo tratado con placebo (sólo 6 pacientes) desmejoró muy poco. Los resultados del grupo de extensión no respondedor son los que, clínicamente, tienen más importancia. Cuando los investigadores tuvieron la alternativa de seleccionar la dosis para el tratamiento con FLX a etiqueta abierta, ésta se aumentó para la mayoría de los pacientes (70%) a un valor máximo de 80mg por día. Sin embargo, fueron los pacientes que recibieron 60mg por día quienes evidenciaron la mayor reducción en la calificación Y-BOCS. Si bien estas diferencias carecen de importancia estadística, la fase aguda y ambas etapas de extensión muestran una mejoría más pronunciada con dosis de 60mg de FLX.

Para clasificar como "respondedores" a los pacientes que participaban en la fase de extensión de los "no

respondedores" se utilizó una mejoría de 25% o más en Y-BOCS a partir de la clasificación básica inicial de la fase aguda. Después de 6 meses de tratamiento con el fármaco a etiqueta abierta, 54,0% de los pacientes no respondedores en la fase aguda pasaron a ser "respondedores". En la etapa de extensión de pacientes "respondedores", después de 6 meses adicionales de tratamiento, 47,2% de los pacientes manifestaron mejorías adicionales de por lo menos 25% en Y-BOCS.

#### EFICACIA COMPARATIVA DE ISRSS PARA TOC

Si se considera sólo la eficacia, la CIMI tricíclica demostró tener los efectos más amplios para el tratamiento del TOC<sup>50-52</sup>. Sin embargo, para el tratamiento de la depresión, los ISRSs prometen un perfil de efectos secun-

darios más benigno<sup>11</sup>, y ofrecen una estrategia de incremento de dosis más simple que CIMI<sup>35</sup>. Por lo tanto, en el tratamiento del TOC, ¿qué efecto comparativo presentan estas drogas? Como se indicó, los ISRSs, por lo general, son similares en cuanto a su eficacia y parecen generar una curva plana en la relación dosis-respuesta cuando se indican para casos de depresión<sup>32, 34, 35, 44, 53</sup>. ¿Son también estas características comunes para todos los ISRSs en TOC?

*A. Diseño de otros estudios con dosis fijas de ISRSs para TOC*

El diseño de los estudios con dosis fijas de sertralina (SRT)<sup>42</sup> y paroxetina (PRX)<sup>43</sup> para TOC son muy similares al diseño del estudio de FLX<sup>36</sup> (Tabla 7). El número total de pacientes tratados (FLX: n=355; SRT: n=325; PRX: n=348) y la duración de las pruebas agudas (FLX: 13 semanas, SRT y PRX: 12 semanas) son similares. Los tres estudios de pacientes externos contaban con un grupo paralelo tratado con placebo y tres subgrupos balanceados que recibían tratamiento activo doble

ciego al azar. En los estudios de FLX y PRX, las dosis diarias eran de 20, 40 y 60mg, y en el estudio de SRT las dosis eran de 50, 100 y 200mg por día. Cada prueba tenía un grupo que recibía dosis menores (20/50/20 para FLX, SRT y PRX, respectivamente), otro de dosis intermedias (40/100/40) y otro de dosis mayores (60/200/60). Para las tres drogas, las dosis seleccionadas se encontraban dentro de sus pautas de prescripción para casos de depresión, excepto para la PRX cuya dosis más alta (60 mg) excede el máximo recomendado para casos de depresión.

Existían otras similitudes. En todos los estudios se incluyó un período corrido de tratamiento con placebo, se utilizó la escala Y-BOCS para realizar la medición de resultados principal y los pacientes se calificaron según ICG. Los tres estudios requirieron determinada severidad básica de los síntomas iniciales para su aceptación. Los estudios de FLX y PRX exigían una calificación mínima de 7 en la escala NIMH-OCS<sup>54</sup>. La calificación en la escala Y-BOCS básica media para el estudio de FLX fue

**TABLA 7**

**COMPARACIÓN DEL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS DE DOSIS FIJAS CONTROLADOS CON PLACEBO DE ISRS PARA TOC.**

	FLX	SRT	PRX
Número de pacientes seleccionados al azar	355	325	348
Duración del tratamiento (en semanas)	13	12	12
Período corrido con placebo (en semanas)	1	1	2
Y-BOCS empleado para la medición de los resultados	Sí	Sí	Sí
Número de grupos en tratamiento activo	3	3	3
Tiempo hasta alcanzar la dosis máxima (en semanas)	1	2	2
Extensión disponible	Sí	Sí	Sí

23,9, comparada con 23,8 para SRT, y 25,5 para el estudio de PRX (el manuscrito está actualmente bajo revisión previa a la publicación). Para los estudios de SRT y PRX, todos los pacientes comenzaron el tratamiento con la dosis más baja. Para aquellos pacientes que tenían asignada la dosis más alta, se incluyó un período de incremento de dosis de dos semanas.

Sin embargo, las similitudes desaparecen cuando se intenta realizar la comparación de los resultados de las pruebas de FLX y SRT. En comparación con el estudio de FLX, los resultados de la prueba de SRT fueron decepcionantes debido al índice de respuesta inaceptablemente alto en los pacientes que recibían el tratamiento con placebo (30%)<sup>42</sup>. En una prueba con dosis flexible realizada con anterioridad también se había informado una respuesta similarmente alta en el grupo tratado con placebo de SRT para TOC<sup>55</sup>. Esto fue sorprendente debido a que los pacientes con TOC no responden al placebo<sup>45</sup>. Un estudio de dosis fija compara cada dosis de la droga con un grupo paralelo tratado con placebo. Dado que los resultados señalaron la existencia de una estrecha diferencia entre el grupo tratado con placebo y cada grupo de medicación activa, los autores prefirieron combinar todos los subgrupos de tratamiento al realizar la comparación con el grupo tratado con placebo.

#### *B. Eficacia comparativa entre los ISRSs*

No es posible realizar comparaciones de los diferentes grupos de dosis (menor/intermedio/mayor) de FLX y SRT debido a que la eficacia de

la SRT se determinó utilizando calificaciones combinadas. Una comparación que resulta posible es la caída porcentual general en Y-BOCS a partir de los valores básicos iniciales. Si se comparan los grupos de medicación activa combinados de ambos estudios, la caída real en la escala Y-BOCS fue similar: 24,8% con FLX y 23,4% con SRT. Sin embargo, existen diferencias cuando se contabiliza el efecto placebo. La caída porcentual en el caso del placebo fue 0,7 con FLX y 14,6% con SRT. De este modo, el efecto neto (medicación activa - placebo) para Y-BOCS con respecto a los valores básicos iniciales fue 24,1% con FLX y sólo 8,8% con SRT (Tabla 8).

Otro método de comparación de los estudios de FLX y SRT es el análisis de los resultados de mejoría en la escala ICG. En todos los grupos de tratamiento activo con FLX, 40,7% de los pacientes, al finalizar el estudio, estaban en condiciones "mucho mejores", mientras que 38,9% de los pacientes tratados con SRT alcanzaron esta mejoría. Nuevamente, es evidente que estas dos drogas tienen efectos muy similares. Sin embargo, en el estudio con FLX, 11% de los pacientes mejoraron con el tratamiento con placebo, mientras que con SRT, este valor ascendió a 30%. Según esta comparación, el efecto neto con FLX (29,7%) es tres veces mayor que el efecto con SRT (8,9%). No se publicaron los resultados del estudio de SRT, en el que se calificaban los pacientes por categorías como "respondedores" y "no respondedores" según su mejoría en Y-BOCS.

Los pacientes con TOC no responden al placebo<sup>45</sup>. Se espera que 10%

**TABLA 8**  
**COMPARACION DE LA EFICACIA DE LOS ESTUDIOS CON**  
**DOSIS FIJAS DE FLUOXETINA Y SERTRALINA**

Y-BOCS	Fluoxetina	Sertralina
Niveles Y-BOCS básicos (combinados)	23,9	23,8
Niveles Y-BOCS de punto final (combinados)	18,0	18,2
Reducción en Y-BOCS desde síntomas básicos	24,8%	23,4%
Reducción en Y-BOCS desde placebo	0,7%	14,6%
Reducción neta en Y-BOCS desde niveles básicos	24,1%	8,8%
<b>Impresión Global Clínica (CGI)</b>		
CGI mejorada (combinada)	41%	39%
CGI mejorada con placebo	11%	30%
CGI neta mejorada	30%	9%

de los pacientes, o menos, responda al tratamiento con placebo. Las respuestas al placebo en el estudio SRT no fueron aceptables. La sección de explicaciones del estudio de SRT con dosis fijas<sup>42</sup> intenta interpretar el alto índice de respuesta al tratamiento con placebo. Se proponen muchas razones. Una observación es que probablemente se incluyó en el estudio de SRT un porcentaje más alto de pacientes que anteriormente había recibido tratamiento con una droga antiobsesiva (29%) y que ya había sido rechazado antes para una prueba de droga (22%) que en la prueba de FLX<sup>51</sup>. Sin embargo, estas diferencias debería dar como resultado índices de respuesta al placebo más bajos para la prueba de SRT en lugar de más altos. La razón más factible para el alto nivel de respuesta al placebo no se identificó. Treinta por ciento de respuesta al tratamiento con placebo en un estudio

del TOC, simplemente señala una selección deficiente de los pacientes. Quizás los autores no identificaron la selección de los pacientes como una razón posible, debido a que este error haría que los resultados carecieran de valor.

Los datos de la prueba del TOC de FLX se presentaron a la FDA quien dió su aprobación para que se incluyera el TOC en la etiqueta de FLX. Los resultados del estudio de PRX también se presentaron a la FDA, y recientemente han recibido aprobación<sup>56</sup>. Este autor desconoce si los resultados de SRT se presentaron a la FDA a pesar que el estudio se completó hace más de 4 años. Los resultados de la fase de extensión de la prueba de SRT ya se presentaron<sup>57</sup>, pero aún no han sido publicados en los Estados Unidos. Los resultados de la extensión de PRX no se publicaron.

Es más fácil comparar los resul-

tados de los estudios de FLX y PRX debido a que los datos se manejaron de manera similar. El resumen de los resultados del estudio de PRX fue publicado por Smith-Kline Beecham, pero la totalidad de los resultados no se ha publicado formalmente<sup>43</sup>. El nivel de respuesta al tratamiento con placebo en el estudio de PRX se encuentra entre el de FLX y SRT. El 27,3% por ciento de los pacientes del grupo tratado con placebo presentó una reducción de 25% como mínimo con respecto a su calificación Y-BOCS de síntomas básicos iniciales.

La comparación de los efectos netos dosis a dosis Y-BOCS e ICG revelan que la FLX es numéricamente superior a la PRX. Los resultados de punto final para la prueba de PRX indican una reducción neta aproximada de la calificación Y-BOCS de los valores básicos iniciales de 0,7; 3,0 y 3,9 puntos para las dosis de 20, 40 y 60mg por día, respectivamente. La reducción neta de la calificación de gravedad ICG fue de aproximadamente 0,15 para el grupo de 20mg; 0,45 para el de 40mg y 0,40 para el de 60mg por día. El análisis de punto final revela que tanto la dosis de 40mg como la de 60mg se independizan del grupo tratado con placebo ( $P < 0,017$ ). También surgió una notable ventaja para los grupos con dosis de 40 y 60mg de PRX con respecto al de 20mg por día.

Es posible realizar algunas generalizaciones con respecto a la eficacia de múltiples dosis de FLX y PRX para TOC. Si se comparan los resultados de la gravedad de Y-BOCS e ICG, el efecto neto de cada dosis de FLX es numéricamente superior a la dosis idéntica de PRX. Sin embargo, es poco

probable que existan valores con importancia estadística entre las dosis intermedias y más altas de FLX y PRX. Para el tratamiento del TOC, 20mg por día de FLX es una dosis eficaz, mientras que la misma dosis de PRX no lo independiza evidentemente del placebo. Finalmente, existe una relación dosis-respuesta para PRX en el TOC.

Si se comparan los resultados de las pruebas de ISRSs con los de CIMI, se oscurece la función de 5-HT en la patofisiología del TOC. En comparación, la CIMI es la droga menos potente y selectiva en cuanto al bloqueo de recaptación de 5-HT, FLX es intermedia, y SRT y PRX son las más potentes y selectivas. Si el bloqueo de recaptación de 5-HT era el común denominador que vinculaba la eficacia de estas drogas para el TOC, se podría esperar el caso inverso de lo que se evidencia a partir de estas pruebas. Esta observación indica que es ingenuo considerar que el TOC es un simple trastorno monotransmisor.

### *C. Pacientes que completaron la prueba y efectos secundarios.*

Las tres pruebas tuvieron un nivel de finalización excelente, más alto que la mayoría de los estudios con pacientes externos con síntomas de depresión. El índice de finalización de la prueba de FLX de 13 semanas de duración fue de 79,2%, mientras que para las pruebas de 12 semanas de SRT y PRX fue de 72,6% y 77,6%, respectivamente (Tabla 9). No hubo sorpresas en estos estudios con respecto a efectos secundarios inesperados. La mayoría de los efectos secundarios fue-

TABLA 9

COMPARACIÓN DE LOS ESTUDIOS CON DOSIS FIJAS DE ISRS PARA TOC.  
PERSONAS QUE COMPLETARON EL ESTUDIO Y PORCENTAJE DE INTERRUPCIONES.

	FLX	SRT	PRX	
Porcentaje que completó el estudio:	79,2	72,6	77,6	
Porcentaje de interrupciones debido a efectos adversos o falta de eficacia:				
	dosis menor 20/50/20	dosis media 40/100/40	dosis mayor 60/200/60	total
FLX:	3 / 0	12 / 0	19 / 0	11 / 0
SRT:	8 / 6	14 / 9	8 / 9	10 / 8
PRX:	11 / 2	10 / 6	16 / 1	13 / 2

(efectos adversos% / falta de eficacia%)

ron moderados y estaban relacionados con las dosis. El índice de interrupción prematura causado por efectos adversos en los grupos combinados de dosis activas fue de 11% para FLX, 10% para SRT y 13% para PRX. Ocho por ciento de los pacientes asignados a un grupo de dosis activa de SRT interrumpió la prueba debido a la falta de eficacia, en comparación con 3% tratado con la PRX y 0% con la FLX.

#### D. Novedad en el mercado de los Estados Unidos.

La fluvoxamina, otro inhibidor ISRSs, comenzó a comercializarse recientemente para tratamientos del TOC en los Estados Unidos<sup>58</sup>. En Europa, esta droga ha estado disponible desde hace más de una década para tratar la depresión. Los estudios de depresión doble ciegos realizados en los Estados Unidos fueron contradictorios<sup>59-61</sup>, pero la eficacia de la fluvoxamina para TOC aparece com-

parable con la de CIMI y FLX<sup>19, 46, 50, 62</sup>. No se publicaron estudios de dosis fijas con esta droga, lo que permitiría compararla directamente con otros ISRSs. Una prueba doble ciega publicada recientemente indicó que su efecto antiobsesivo podía compararse con el de la CIMI<sup>63</sup>. Sin embargo, este estudio realizado en múltiples centros no tenía control de placebo. La fluvoxamina es aparentemente más sedante, pero en cuanto al resto de sus características, su perfil de efectos secundarios es similar al de otros ISRSs.

#### ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DEL TOC.

##### A. Terapia de comportamiento.

La piedra angular en el tratamiento del TOC es la terapia de comportamiento (TC)<sup>64</sup> y la estrategia más efectiva del comportamiento es prevenir la exposición-respuesta<sup>65</sup>. La consideración inicial del médico debe ser

si es factible la TC y no qué droga antiobsesiva prescribir. La TC ha demostrado ser tan efectiva como la terapia con fármacos para el TOC<sup>66,67</sup>. Sin embargo, existen comunidades donde son escasos los terapeutas de comportamiento bien capacitados y con experiencia.

Existen algunos factores que permiten predecir una respuesta deficiente a la terapia de comportamiento. El más prominente de éstos es el de los síntomas depresivos concomitantes<sup>68</sup>. En los pacientes incluidos en el estudio del TOC con FLX, 36,9% de los pacientes presentaban depresión secundaria. Nuestra experiencia indica que 49% de los pacientes que se presentan para tratamiento con un diagnóstico primario de TOC cumplirán con los criterios de depresión severa<sup>48</sup>. Los pacientes tienden a seleccionar por sí mismos la modalidad terapéutica que prefieren. Algunos consideran que sus síntomas tienen origen biológico y rápidamente aceptan el método farmacológico. Otros pacientes eligen la alternativa de la terapia de comportamiento, ya que consideran que sus síntomas persistentes equivalen a "malos hábitos" que ahora están fuera de su control. Veinticinco por ciento de los pacientes con TOC inicialmente rechazarán la TC ya que anticipan el componente de provocación de ansiedad que presenta el tratamiento.

La opción de terapia del comportamiento debe tenerse en cuenta durante el curso del tratamiento aun cuando el método seleccionado inicialmente sea la terapia con fármacos. El tratamiento con drogas de por sí rara vez acompaña un alivio completo de los síntomas. A la luz de una res-

puesta parcial a la terapia con fármacos, los pacientes que inicialmente rechazaron los beneficios de la terapia de comportamiento o eran escépticos con respecto a ellos, deberían ser alentados a intentarla. La mejor alternativa inicial es combinar el método de comportamiento y el farmacológico. La terapia de comportamiento y la de fármacos para el tratamiento del TOC son compatibles y complementarios<sup>68-70</sup>.

#### *B. Consideraciones farmacológicas iniciales*

En la actualidad, se considera que la CIMI y la FLX son drogas antiobsesivas de primera línea<sup>71</sup>. La selección inicial de una de ellas depende de los antecedentes del paciente en cuanto a sus respuestas anteriores o de las preferencias personales del médico. Algunos pacientes que se presentan por primera vez para recibir tratamiento por TOC tienen una historia persistente de depresión (18,0% en el estudio de FLX para TOC) y pueden haber sido tratados con una droga tricíclica. Una historia de falta de tolerancia a drogas tricíclicas podría orientar al médico clínico a prescribir un ISRSs.

Una vez que se seleccionó una droga antiobsesiva, el tratamiento debe continuar con dosis terapéuticas durante un período suficiente. Antes de considerar la falta de resultado de una droga, ésta se debe prescribir durante 10 semanas como mínimo. Según la literatura controlada disponible, la dosis objetivo mínima para CIMI y fluvoxamina es de 150 mg por día, con una dosis, óptima de 200 a 250mg por día<sup>10, 57, 63</sup>. En el caso de la FLX,

20mg por día puede resultar una dosis eficaz, pero antes de considerar que este tratamiento falló, la dosis debería aumentarse a 60mg por día<sup>36,49</sup>.

Existen varias estrategias que se pueden seguir después de una falta de respuesta inicial, parcial o total de la droga<sup>71</sup>. Ante una falla en el tratamiento, se debe prescribir una droga antiobsesiva alternativa. Cuando el médico clínico se confronta con una respuesta decisiva pero parcial, debe optimizar este tratamiento para alcanzar su beneficio total. Más adelante, se pueden considerar las estrategias de aumento de dosis. Las alternativas para optimizar el tratamiento comprenden neurolépticos, benzodiazepinas, bupiriona y litio. En la literatura que se refiere a las terapias con fármacos para continuación y mantenimiento del TOC existen pocas pautas al respecto. Una respuesta adecuada indica que el tratamiento debe prolongarse durante un año, como mínimo, aunque preferentemente deberían ser dos años. Durante este período, la dosis de continuación debe ser aquella con la que se obtienen respuestas. Después de este lapso, se aconseja interrumpir el tratamiento con la droga para evaluar nuevamente la necesidad de prescribirla<sup>48</sup>.

#### *ANALISIS DEL ALCANCE TERAPEUTICO DE LA FLUOXETINA*

Los extensos estudios controlados que se realizaron indican que FLX es efectiva en el tratamiento de la depresión severa<sup>21-24</sup>, el TOC<sup>36</sup>, la bulimia<sup>72</sup> y la disforia premenstrual<sup>73</sup>. También existen datos que sugieren que la FLX puede ser efectiva para el trastorno del

pánico<sup>74</sup>. Además, el tratamiento con FLX puede producir anorexia transitoria y pérdida de peso de corto plazo<sup>47,75</sup>.

Los resultados obtenidos con estas pruebas sugieren que la dosis óptima de FLX para estos trastornos es variable. En los casos de pánico, las dosis que pueden resultar útiles son de 5 a 20mg por día y la dosis óptima puede ser baja, aproximadamente de 10 a 20mg por día. En los casos de depresión severa, las dosis de 10 a 60mg por día son efectivas y 20mg por día es la dosis óptima. Para la bulimia, y para sus efectos de anorexia transitoria, la dosis óptima de FLX puede ser muy similar, aproximadamente 60mg por día. Para la disforia premenstrual, la dosis ideal oscila entre 20 y 40mg por día. A pesar de que 20mg por día puede ser efectiva para el TOC, la dosis óptima probablemente esté más próxima a 60mg por día. Es así que la FLX ofrece un efecto farmacológico favorable para todas estas indicaciones, pero la variación de las dosis y la dosis óptima para cada trastorno puede variar.

#### *CONCLUSIONES*

La respuesta preferida a los agentes serotoninérgicos, tales como CIMI, relaciona principalmente al TOC con 5-HT. Antes que se comenzara a comercializar la FLX para los trastornos de depresión, esta observación alentó a algunos investigadores a prescribir FLX para TOC. Las experiencias abiertas favorables impulsaron el diseño de un extenso estudio controlado. Debido a que las experiencias anteriores sugerían que para



TOC se indicaban dosis más altas de FLX, se seleccionó un diseño con dosis fijas para evaluar la eficacia de dosis específicas.

El resultado del estudio con dosis fijas de FLX para TOC determinó su eficacia en el tratamiento de este trastorno<sup>36</sup>. Los análisis de punto final demostraron que FLX era evidentemente superior al placebo en cada medición de resultados ( $P < 0,01$ ) con dosis de 20, 40 y 60mg por día. La magnitud de la mejoría se relacionaba con la dosis. Las personas seleccionadas al azar para recibir el tratamiento con placebo evidenciaron pocos cambios con respecto a sus valores básicos iniciales. En Y-BOCS, los grupos tratados con drogas activas comenzaron a diferenciarse del grupo tratado con placebo después de cinco semanas de estudio. Existió una tendencia que favoreció las dosis más altas (60mg por día) sobre las más bajas (20mg por día). La FLX también demostró tener efecto en la mejoría de los síntomas depresivos secundarios de los pacientes obsesivos-compulsivos. Casi 80% de los pacientes completó esta prueba de 13 semanas de duración. A continuación del estudio agudo se realizó una extensión de 6 meses, que confirmó la eficacia de la FLX para el TOC durante el tratamiento de continuación y sugirió que 60mg por día constituía la dosis óptima<sup>49</sup>.

Si bien el diseño del estudio con dosis fijas de SRT para TOC fue similar al estudio de FLX, las comparaciones de eficacia son difíciles de realizar de-

bido al método que se empleó para presentar los resultados<sup>42</sup>. La prueba de SRT sufrió un alto índice de respuesta al tratamiento con placebo, lo que generó un efecto terapéutico neto comparativamente menor. Es muy posible que la selección deficiente de los pacientes haya provocado el alto efecto de reacción al tratamiento con placebo. La prueba de SRT no demostró ninguna relación dosis-respuesta. A partir de los resultados preliminares disponibles, el efecto de PRX se encuentra entre el de FLX y SRT<sup>43</sup>. El efecto neto de PRX a 60mg por día puede compararse con el de FLX con dosis similares, pero a diferencia de la FLX, la PRX no es efectiva en dosis de 20mg por día.

Los resultados de estos estudios con dosis fijas desafían la hipótesis de 5-HT para el TOC<sup>18</sup>. Parece existir una relación inversa entre la potencia del bloqueo de recaptación de 5-HT y la magnitud del efecto en el TOC<sup>50</sup>. El porcentaje de pacientes con TOC que responden a CIMI y ISRSs es menor que 50%. Se deben considerar cuidadosamente otras alternativas de tratamiento, como las terapias de comportamiento. Existe muy poca investigación publicada con respecto a las terapias farmacológicas de continuación y mantenimiento para el TOC. Sin embargo, los estudios de menor escala y la experiencia clínica sugieren que las recaídas son frecuentes<sup>76</sup>. Es más, no surgieron factores sintomáticos o neurobiológicos que permitan predecir la respuesta farmacológica<sup>77</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. ROBINS, LN., HELZER, JE., WEISSMAN, MM. *et al.*: "Lifetime prevalence of specific psychiatric disorder in three sites". *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41: 958-967.
2. KARNO, M., GOLDING, JM., SORENSON, SB., *et al.*: "The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five us communities". *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 1094-1099.
3. REGIER, DA., FARMER, ME., RAE, DS., *et al.*: "Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse". *Jama*. 1990; 264: 2511-2518.
4. FERNANDEZ-CORDOVA, E., LOPEZ-IBOR, AJ.: "La monodopamina en enfermos psiquiátricos resistentes a otros tratamientos". *Acta Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1967; 26: 119-147.
5. FLAMENT, MF., RAPOPORT, JL., BERG, CJ. *et al.*: "Clomipramine treatment of childhood obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled study". *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42: 977-983.
6. ANATH, J., PECKNOLD, JC., VAN DEN STEEN, N., *et al.*: "Double-blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1981; 5: 257-262.
7. INSEL, TR., MURPHY, DL., COHEN, RM. *et al.*: "Obsessive-compulsive disorder: double-blind trial of clomipramine and clorgyline". *Arch Gen Psychiatry*. 1983; 40: 605-612.
8. LEONARD, HL., SWEDO, SE., KOPY, EV. *et al.*: "Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desmethylimipramine in children and adolescents: a double-blind crossover comparison". *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46: 1088-1092.
9. THOREN, P., ASBERG, M., CRONHOLM, B., *et al.*: "Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder, I: a controlled clinical trial". *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37: 1281-1285.
10. THE CLOMIPRAMINE COLLABORATIVE STUDY GROUP. "Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder". *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48: 730-738.
11. MONTGOMERY, SA.: "Which antidepressant? a review of the older treatments. In: Montgomery SA, ed. *Anxiety and Depression*. Hampshire, England: Wrightson Biomedical Publishing Ltd; 1990: 31-44.
12. BARR, LC., GOODMAN, WK., PRICE, LM. *et al.*: "The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: Implications of pharmacologic challenge studies". *J Clin Psychiatry*. 1992; 53 (suppl 4): 17-28.
13. BASTANI, B., ARORA, RC., MELTZER, HY.: "Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients". *Biol Psychiatry*. 1991; 30: 131-139.
14. ZOHAR, J., MUELLER, EA., INSEL, TR. *et al.*: "Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and healthy controls". *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 49: 21-28.
15. THOREN, P., ASBERG, M., BERTILSSON, L. *et al.*: "Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder". *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37: 1289-1294.
16. FLAMENT, MF., RAPOPORT, JL., BERG, CJ., *et al.*: "Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study". *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42: 977-983.
17. MAVISSAKALIAN, MR., JONES, B., OLSON, S., *et al.*: "Clomipramine in obsessive-compulsive disorder: clinical response and plasma levels". *J Clin Psychopharmacol*. 1990; 10: 261-268.
18. INSEL, TR., MUELLER, EA., ALTERMAN, I., *et al.*: "Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection?" *Biol Psychiatry*. 1985; 20: 1174-1188.
19. GOODMAN, WK., PRICE, LH., DELGADO, PL., *et al.*: "Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: comparison of fluvoxamine and desipramine". *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 577-585.
20. THOMAS, DR., NELSON, DR., JOHNSON, AM.: "Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxy-tryptamine uptake inhibitor". *Psychopharmacology*. 1987; 93: 193-200.
21. FEIGNER, JP., *et al.*: "A comparative trial of fluoxetine and amitriptyline in patients with major depressive disorder". *J Clin Psychiatry*. 1985; 46: 369-372.
22. STARK, P., HARDISON, CD.: "A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder". *J Clin Psychiatry*. 1985; 46: 53-58.
23. COHN, JB., WILCOX, C.: "A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with major depressive disorder". *J Clin Psychiatry*. 1985; 46: 26-31.
24. CHOUINARD, G.: "A double-blind controlled clinical trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of outpatients with major depressive disorder". *J Clin Psychiatry*. 1985; 46: 32-67.
25. TURNER, SM., JACOB, RG., BEIDEL, DC., *et al.*: "Fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder". *J Clin Psychopharmacol*. 1985; 5: 207-212.
26. FONTAINE, R. & CHOUINARD, G.: "Fluoxetine in the treat-

- ment of obsessive-compulsive disorder". *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1985; 9: 605-608.- 27. JENIKE, MA., BUTTOLPH, L., BAER, L., et al.: "Open trial of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder". *Am J Psychiatry*. 1989; 146: 909-911.- 28. LIEBOWITZ, MR., HOLLANDER, E., SCHNEIER, F., et al.: "Fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: an open clinical trial". *J. Clin Psychopharmacol*. 1989; 9: 423-427. 29.- KIM, SW. & DYSKEN, MW.: "Open fixed dose trial of fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder". *Drug Dev Res*. 1990; 19: 315-319.30.- LEVINE, R., HOFFMAN, JS., DAY, KNEPPE, E., et al.: "Long-term fluoxetine treatment of a large number of obsessive-compulsive patients". *J Clin Psychopharmacol*. 1989; 9: 281-283.- 31. PIGOTT, TA., PATO, MT.: "BERNSTEIN SE, et al.: Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder". *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 926-932.- 32. WERNICKE, J., et al.: "Fixed-dose fluoxetine therapy for depression". *Psychopharm Bull*. 1987; 23: 164-168.- 33. DORNSEIR, B., et al.: "Effect of dose escalation after low dose fluoxetine therapy". *Psychopharm Bull*. 1989; 25: 71-79.- 34. WERNICKE, J. et al.: "Low dose fluoxetine therapy for depression". *Psychopharm Bull*. 1988; 24: 183-188.- 35. ALTAMURA, AC., MONTGOMERY, SA. & WERNICKE, JF.: "The evidence for 20 mg a day of fluoxetine as the optimal dose in the treatment of depression". *Br J Psychiatry*. 1988; 153 (suppl 3): 109-112.- 36. TOLLEFSON, GD., RAMPFAY, AH., POTVIN, JH., et al.: "A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder". *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51: 559-567.- 37. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Revised Third Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.- 38. GUY, W.: *Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington, DC: US Dept. of Health Education and Welfare; 1976: 219-222.- 39. GOODMAN, WK., PRICE, LH., RASMUSSEN, SA., et al.: "The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, I: development, use, and reliability". *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46: 1006-1011.- 40. ASBERG, M., MONTGOMERY, SA., PERRIS, C., et al.: "A comprehensive psychopathological rating scale". *Acta Psychiatr Scand*. 1978; 271 (suppl): 5-27.- 41. HAMILTON, M.: "Development of a rating scale for primary depressive illness". *Br J Soc Clin Psychol*. 1967; 6: 278-296.- 42. GRAIST, JH., CHOUINARD, G., DUBOFF, E., et al.: "Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder". *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 289-295. 43. Unpublished results, Smith-Kline Beecham.- 44. PRESKORN, SH., JANICAK, PG. & DAVIS, JM., et al.: Advances in the pharmacotherapy of depressive disorders. In: Janicak PG, ed. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy* (update). Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1985, 1-24.- 45. MAVISAKALIAN, MR., JONES, B., OLSON, S.: "Absence of placebo response in obsessive-compulsive disorder". *J Nery Ment Dis*. 1990; 178: 268-270.- 45. GOODMAN, WK., PRICE LH., DELCADO, PL., et al.: "Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo". *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:36-44.- 47. FULLER, RW. & WONG, DT.: "Fluoxetine: a serotonergic appetite suppressant drug". *Drug Dev Res*. 1989;17:1-15.- 48. DOMINGUEZ, RA.: "Serotonergic antidepressants and their efficacy in obsessive compulsive disorder". *J Clin Psychiatry*-1992,53 (suppl 10):56-59.- 49. TOLLEFSON, GD., BIRKETT, M., KORAN, L., et al.: "Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine". *J Clin Psychiatry*. 1994,55 (suppl 10) 69-76.- 50. JENIKE, MA., HYMAN, S., BAER, L., et al.: "A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory". *Am J Psychiatry*. 1990, 147:1209-1215.- 51. GREIST, JH., JEFFERSON, JW., KOBAK, KA., et al.: "Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive compulsive disorder". *Arch Gen Psychiatry*. 1995,52:53-60.- 52. DAVIS, J., ISRANI, T., JANICAK, F., et al.: "A meta-analysis of drug efficacy studies in obsessive-compulsive disorder". *Biol Psychiatry*. 1991,29 (suppl): 4445.- 53. DUNNER, DL. & DUNBAR, GC.: "Optimal dose regimen for paroxetine". *J Clin Psychiatry*. 1992,53 (suppl): 21-26.- 54. MURPHY, DL., PICKAR, D. & ALTERMAN, IS.: "Methods for the quantitative assessment of depressive and manic behavior" In: Bur dock El, Sudilovsky A, Gershon S, eds. *The Behavior of Psychiatric Patients*. New York, NY: Marcel Dekker Inc, 1982:355-391.- 55. CHOUINARD, G., GOODMAN, W., GRAIST, JH. et al.: "Results of a double blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder". *Psychopharmacol Bull*. 1990,26:279-284.- 56. Personal communication, Smith-Kline Beecham.- 57. GRAIST, J., CHOUINARD, G., DUBOFF, E., et al.: "Long-term sertraline treatment of obsessive compulsive disorder: a 52 week double blind

- comparative study versus placebo". Abstract from the fifth congress of the European college of Neuropsychopharmacology, October 1992, Marbella, Spain.- 58. CLAASSEN, V., DAVIES, J.E., HERTTING, C., *et al.*: "Fluvoxamine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor". *Br. J. Pharmacol.* 1987;60:505-16.- 59. FEIGHNER, J.P., BOYER, W.F., MEREDITH, C.H., *et al.*: "A placebo controlled inpatient comparison of fluvoxamine maleate and imipramine in major depression". *Int Clin Psychopharmacol.* 1989; 4:127-134.- 60. DOMINGUEZ, R.A., GOLDSTEIN, B.J., JACOBSON, A.F., *et al.*: "A double blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in depression". *J Clin Psychiatry.* 1985;46:84-87.- 61. COLEMAN, B.S. & BLOCK, B.: "Fluvoxamine Maleate, a serotonergic antidepressant: a comparison with clomipramine". *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1982;6:475-478.- 62. PERSE, T., GREIST, J.H., JEFFERSON, J.W., *et al.*: "Fluvoxamine Treatment for obsessive-compulsive disorder". *Am J Psychiatry.* 1987; 144:1543-1548.- 63. FREEMAN, C.P.L., TRIMBLE, M.R., DEAKI, J.F.W., *et al.*: "Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison". *J Clin Psychiatry.* 1994; 55: 301-305. 64. CHRISTENSEN, H., HADZI-PAVLOVI, P., ANDREWS, G., *et al.*: "Behavior therapy and tricyclic medication in the treatment of obsessive-compulsive disorder". *J Consult Clin Psychol.* 1987; 55: 701-711.- 65. FOA, E.B., STEKETES, G.S., OZAROW, B.J.: "Behavior therapy with obsessive-compulsive: from theory to treatment". In: Mavissakalian M, Turner SM, Michelsen L, eds. *Obsessive compulsive Disorder: Psychological and Pharmacological Treatment.* New York, N.Y.: Plenum Press; 1985:49-129.- 66. FALS STEWART, W., MARCKS, E.P. & SHCAFER, J.: "A comparison of behavioral group therapy and individual behavior therapy in treating obsessive-compulsive disorder". *J Nery Ment Dis* 1993;181:189-193.- 67. FOA, E.B.: "Recent findings in the efficacy of behavior therapy and clomipramine for obsessive-compulsive disorder (OCD)". Presented at the 14th National Conference of the Anxiety Disorders of America; March 20th., 1994; Santa Mónica, CA.- 68. GRAIST, J.H.: "Behavior therapy for obsessive compulsive disorder". *J Clin Psychiatry.* 1994;55 (suppl 10): 60-68.- 69. MARKS, I.M., STERN, R.S, MAWSON, D., *et al.*: "Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals". *Br. J. Psychiatry.* 1980;136:1-25.- 70. COTTRAUX, J., MOLLARD, E., BOUVARD, M., *et al.*: "A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder". *Int Clin Psychopharmacol.* 1990;5:17-30.- 71. DOMINGUEZ, R.A., MAESTRE, S.M.: "Management of treatment-refractory obsessive compulsive disorder patients". *J Clin Psychiatry.* 1994;55(suppl 10): 86-92.- 72. FLUOXETINE BULIMIA NERVOSA COLLABORATIVE STUDY GROUP: "Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa: a multicenter, placebo-controlled, double-blind trial". *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49:139-147.- 73. STEINER, M., STEINBERG, S., STEWART, D., *et al.*: "Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria". *N. Engl J. Med.* 1995;332:1529-34.- 74. SCHNEIER, F., *et al.*: "Fluoxetine in panic disorder". *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10:119-121.- 75. GOLDSTEIN, D., *et al.*: "Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity". *International Journal of obesity.* 1994;18:129-135.- 76. PATO, M., ZOHAR-KADOUCHE, R., ZOHAR, J., *et al.*: "Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder". *Am J. Psychiatry.* 1988; 145:1521-1525.- 77. INSEL, T.R., WINSLOW, J.T.: "Neurobiology of obsessive-compulsive disorder". *Psychiatr Clin North Am.* 1992;15:813-124.