

# Estudio controlado doble-ciego con clonazepam y placebo en pacientes con trastorno de ansiedad social

José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera<sup>1</sup>

Artículo original

## SUMMARY

### Introduction

Social anxiety disorder or social phobia affects approximately 4.7% of the general population as shown in Mexican epidemiological studies and studies done in other countries. The symptoms of this disorder are more frequent in women (5.4%) than in men (3.8%) and younger people (18 to 29 years), with an average onset age of 13 years. The main clinical characteristic of social phobia is an intense and irrational fear to be exposed to social situations. Social phobia emerges to anticipate or be submitted into situations where the subject could be evaluated or be observed by others. Treatment of social phobia is important because this disorder has been associated with an increase rate of suicidal intents, financial dependency and psychiatric comorbidity.

Pharmacological treatment of social phobia includes SSRI and MAOI antidepressants and benzodiazepines. For the treatment of social phobia, potent benzodiazepines, such as alprazolam and clonazepam, have showed efficacy in several studies. In 1993 Davidson et al. published the first double-blind controlled study with clonazepam in patients with social phobia. They found that patients using clonazepam showed an improvement from the first week of treatment and that improvement persisted during the study and was superior to placebo.

The objective of the present study was to improve our knowledge about the efficacy and tolerability of clonazepam in patients with social phobia. We studied a group of social phobic patients during 24 weeks in a double-blind treatment study with clonazepam and placebo. Patients took one week single-blind of placebo, followed by 16 weeks of double-blind treatment with clonazepam or placebo. During the first six weeks of the double-blind treatment, dosage was adjusted looking for maximal improvement and tolerability. After this phase we selected only those patients who improved and they were treated double-blind for 10 more weeks with clonazepam or placebo. Discontinuation of treatment was done in a period of two weeks during which clonazepam was changed to placebo and then patients followed with a four weeks of single-blind treatment with placebo.

### Methods

All patients signed consent forms for the study which was approved by our hospital Ethical Committee. Patients were selected from those who looked for help in our Anxiety and Depression Research Clinic or by newspaper advertising. All candidate patients were interviewed with the SCID-I Anxiety Disorders section for DSM-III-R diagnosis of social phobia. Also, patients had to rank in the PARS scale a higher score in

the Social phobia section than in the Separation phobia section. Also, patients included had to have at least a moderate severity of social anxiety disorder. Exclusion criteria required that patients had not had any other psychiatric disorders, including psychotic disorders, bipolar disorder, major depression, history of abuse or addiction to alcohol or drugs, eating disorders and anxiety disorders as panic disorder, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder. Also, patients needed to be free of any psychotropic medication. A two week of discontinuation phase was conducted with patients receiving benzodiazepines or antidepressants (six weeks for fluoxetine).

From a total of 85 patients (78% males and 22% females), 62 were admitted in the first single-blind week of placebo. Mean age of patients included ( $\pm$  DS) was 28.17 (8.95) years (79 % male and 79% single). Of them, nine patients (14.5%) showed a placebo response and were not admitted to the double-blind treatment phase.

A clinical evaluation of the patients was carried out on each visit with the Clinical Global Impression of severity and improvement of eight points for the Global severity of social phobia, Anticipatory anxiety and Phobic avoidance, the Hamilton anxiety and COVI scales, the Liebowitz Social Phobic Disorder Rating Form (LSPD) and the Hamilton depression and Raskin scales. Also, patients completed on each visit the Global impression of severity and improvement of 8 points, the Liebowitz social anxiety scale (LSAS), the Marks' fear questionnaire and an Incapacity score. Patients were evaluated each week for the first four weeks of double-blind treatment and later each two weeks.

### Results

We did not find any demographic differences in groups of patients who received clonazepam or placebo for age, sex distribution, marital status, occupation, years of study and social economic level. Likewise, patients were similar in basal weight, arterial tension and cardiac frequency. We did not find any differences in mean onset age of social phobia (14 years old) and length of disease. Most of the patients had a generalized social anxiety disorder, 61.5% ( $n=16$ ) in clonazepam, and 74.1% ( $n=20$ ) in placebo ( $z=.98$ ,  $p>.10$ ). Of 53 patients who entered the double-blind phase of the study, 27 received placebo and 26 clonazepam. On placebo, 85% of the patients ( $n=23$ ) completed the first six weeks of double-blind treatment, while on clonazepam it occurred in 92.3% ( $n=24$ ) of the patients. Patients who showed an improvement at the end of the first six weeks of the double-blind treatment continued the study. There were 20 patients in clonazepam (73%) and seven patients in placebo (25.9%). Mean time

<sup>1</sup> Hospital Universitario, UANL  
Instituto de Información e Investigación en Salud Mental AC

Correspondencia: Dr. José A. Ontiveros Sánchez de la Barquera, Dr. Enrique Peña 122, Col. Doctores, 64710 Monterrey NL, México.

Recibido primera versión: 7 de noviembre de 2006. Segunda versión: 21 de noviembre de 2007. Aceptado: 28 de febrero de 2008.

( $\pm$  DS) in the study was longer for those patients who received clonazepam, 16.6 ( $\pm$  8.32) weeks, and nine ( $\pm$  7.52) weeks ( $t=3.52$ ,  $gl=51$ ,  $P=.001$ ) for patients in placebo. The main reason for dropout was lack of efficacy: 19% in clonazepam ( $N=5$ ) and 66.6% in placebo ( $N=18$ ) (Fisher Exact Test,  $p=.001$ ), abandonment of treatment (3.8% in clonazepam  $N=1$  and 14.8%  $N=4$  in placebo; Fisher Exact Test,  $p=0.35$ ) and adverse events (11.53%  $N=3$  in clonazepam and 0% in placebo; two-tailed Fisher Exact test,  $p=0.1$ ). Analysis of clinical evaluations on each visit showed that the general benefits of clonazepam were different and higher than those obtained with placebo since the second week of treatment (ANOVA  $p=.001$ ). CGI of improvement responses of «better» and «much better» at the end point of treatment was obtained in 65.3% ( $N=17$ ) of patients in clonazepam and in 29.6% ( $N=8$ ) of patients in placebo. Improvement on clonazepam was observed not only in the anxiety and social phobic scales, but also in the depression scales. The mean  $\pm$  SD dose of clonazepam was 3.4  $\pm$  DS 2.27 mg/day. Mean number ( $\pm$  SD) of adverse events per patient was reported higher in the group of patients who received clonazepam (3.85  $\pm$  3.13) than in those who received placebo (0.81  $\pm$  1.08) ( $t=4.762$ ,  $df=51$ ,  $P<.0001$ ), with a higher incidence of somnolence and memory disturbances. In three patients the cause to discontinue the treatment was adverse events added to a lack of efficacy. The discontinuation phase of the double-blind treatment was followed by 16 (61.5%) patients treated with clonazepam and five (18.5%) patients on placebo. Of them, 25% patients (four of 16) on clonazepam and all on placebo completed the discontinuation phase. Relapse of phobic social symptoms and adverse event were related to discontinuation treatment in this phase.

### Discussion

Our study showed corroborated data observed in the first double-blind treatment study of Davidson et al. (1993) and those observed in several open studies showing efficacy and a fast improvement of social phobia symptoms with clonazepam. The efficacy results observed in our study are similar to those reported with paroxetine, an SSRI antidepressant extensively studied in social anxiety disorder with a 50% to 60% efficacy. We also observed a higher incidence of somnolence and memory troubles while patients were taking clonazepam and insomnia and nervousness when this drug was stopped. Our study showed a 25% prevalence of adverse events, suppression and early relapses when clonazepam was discontinued after 16 weeks for continue treatment. Dependency, abstinenza and adverse events which included lack of concentration, loss of fine motor coordination and memory troubles could prevent the use of clonazepam in groups of patients with social phobia including those with comorbidity as depression, abuse or dependency of substance. In these, SSRI antidepressants could be a better first choice of treatment. More controlled studies with a longer duration of treatment and comparison with antidepressants are needed in social phobic patients.

**Key words:** Social phobia, treatment, clonazepam, placebo.

### RESUMEN

#### Introducción

El trastorno de ansiedad social o fobia social afecta a 4.7% de la población, de acuerdo con reportes epidemiológicos de México y otros países. Los síntomas de este trastorno son más frecuentes en la mujer (5.4%) que en el hombre (3.8%) y en personas jóvenes (18 a 29 años) con una edad de inicio de 13 años. El tratamiento de la fobia social es importante ya que este padecimiento se asocia con comorbilidad psiquiátrica, abuso y dependencia de sustancias, mayor incidencia de intentos suicidas y dependencia financiera. Entre los tratamientos farmacológicos

para este trastorno contamos con antidepresivos del tipo ISRS e IMAO y benzodiacepinas. En 1993 Davidson et al. publicaron el primer estudio doble-ciego controlado con placebo y clonazepam en el tratamiento de la fobia social. Los autores encontraron que el clonazepam mejoraba a los pacientes desde la primera semana de tratamiento. Nosotros estudiamos la efectividad y tolerabilidad del clonazepam en pacientes con fobia social en un estudio de 24 semanas, doble-ciego con asignación al azar, controlado contra placebo. Este estudio incluyó una fase simple-ciego de tratamiento con placebo de una semana, 16 semanas de tratamiento doble-ciego con clonazepam o placebo y una fase final de discontinuación con placebo simple-ciego.

#### Material y métodos

El diagnóstico de fobia social se estableció de acuerdo con la sección de trastornos de ansiedad del SCID-I para establecer el diagnóstico de acuerdo a los criterios del DSM-III-R. Se incluyeron 62 pacientes en la fase simple-ciego, 53 de los cuales ingresaron a la fase doble-ciego del estudio por no haber mejorado. Las evaluaciones clínicas se realizaron con las escalas ICG de severidad y de mejoría de 8 puntos para la Enfermedad global, Ansiedad anticipatoria y Evitación fóbica, las escalas HamA y Covi, Liebowitz Social Phobic Disorder Rating Form (LSPD), HamD y de Raskin. Los pacientes completaron la ICG-S y la ICG-M de 8 puntos, la escala de Liebowitz para ansiedad social (LSAS), la escala de miedos de Marks y la escala de incapacidad.

#### Resultados

En la fase doble-ciego del estudio 27 pacientes recibieron placebo y 26, clonazepam. A la fase de seguimiento doble-ciego de 10 semanas entraron sólo los pacientes que mejoraron, 20 en clonazepam (73%) y siete en placebo (25.9%). Las evaluaciones clínicas fueron realizadas cada semana durante las primeras cuatro semanas y cada dos semanas posteriormente. El análisis de las evaluaciones clínicas al punto final del tratamiento mostró un mayor beneficio en los pacientes que recibieron clonazepam que aquellos que estuvieron con placebo (ANOVA  $p=.001$ ). En la escala ICG de mejoría las respuestas «muy mejorado» y «mucho muy mejorado» al final del tratamiento se observaron en 65.3% ( $N=17$ ) de los pacientes con clonazepam y en 29.6% ( $N=8$ ) de pacientes con placebo. Con clonazepam se observó mejoría desde la segunda semana del tratamiento (ANOVA  $p=.001$ ). La razón más frecuente para no completar el estudio fue la respuesta clínica insuficiente (19% en clonazepam  $n=5$  y 66.6% en placebo  $n=18$ ;  $P=.001$ ), abandono del tratamiento (NS) y experiencias adversas (NS). La dosis final de clonazepam fue de 3.4  $\pm$  DS 2.27 mg/día. Se presentaron más eventos adversos con clonazepam (3.85  $\pm$  3.13) que con placebo (0.81  $\pm$  1.08) ( $p<.0001$ ). Cuatro pacientes de 16 (25%) en clonazepam que iniciaron la fase de supresión abandonaron el estudio por síndromes de supresión del medicamento.

#### Discusión

Nuestro estudio corrobora los hallazgos del primer estudio controlado de Davidson et al., de 1993, y datos de numerosos estudios abiertos en el sentido de que el clonazepam es un tratamiento rápido y eficaz para el trastorno de ansiedad social. Nuestro estudio aporta también datos sobre la prevalencia de sucesos adversos y síntomas de supresión y recaídas tempranas al retirar el clonazepam hasta en 25% de pacientes. Las benzodiacepinas pueden estar contraindicadas en grupos de pacientes con patología comórbida y aquellos que abusan o son adictos al alcohol y las drogas. En tales casos la terapia cognoscitivo-conductual acompañada de medicamentos antidepresivos del tipo ISRS o IMAO puede ser una mejor opción de tratamiento primario para la fobia social.

**Palabras claves:** Fobia social, tratamiento, clonazepam, placebo.

## INTRODUCCIÓN

El trastorno de ansiedad social o fobia social afecta a 4.7% de la población general en México de acuerdo a la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica.<sup>1</sup> Una cifra similar (4%) ha sido reportada en EU por el National Institute of Mental Health Epidemiological Catchment Area (ECA) Project, con una prevalencia en la vida que va de 1.8% a 3.8%.<sup>2</sup> Los síntomas de este padecimiento suelen presentarse más en la mujer (5.4%) que en el hombre (3.8%) y en personas jóvenes (18 a 29 años) con una edad promedio de inicio de 13 años.<sup>1</sup> La característica clínica central de la fobia social es el miedo intenso e irracional como respuesta a anticipar o ser sometido a situaciones en donde el sujeto podría ser evaluado u observado por otros. El resultado de este miedo excesivo es el desarrollo de una conducta de evitación severa o absoluta a actividades en pequeños grupos sociales (57%), a reunirse con extraños (42%) y comer en público (25%), entre otras actividades sociales.<sup>2</sup>

El tratamiento de los pacientes con fobia social es importante debido a que este padecimiento se ha asociado con un aumento de las tasas de intentos suicidas, dependencia financiera y comorbilidad psiquiátrica. Así, la fobia social se suele asociar a las fobias específicas (59%), la agorafobia (45%), la depresión mayor (17%), el trastorno distímico (12%), el abuso de alcohol (19%) y de drogas (13%).<sup>3</sup> Pese a ello, este padecimiento suele no ser diagnosticado y menos tratado por profesionales de la salud mental.<sup>4</sup>

A finales de los años 1980 algunos investigadores sugirieron en reportes de caso que las benzodiacepinas potentes como el alprazolam y el clonazepam podían ser tratamientos eficaces tanto en la forma generalizada como circunscrita de la fobia social.<sup>5-8</sup> Davidson et al. publicaron en 1991 que el tratamiento abierto por hasta 29 meses con clonazepam, en una serie de 26 pacientes (media 11.3 meses), mejoró a 84.6% de los casos.<sup>9</sup> Davidson et al., en 1993,<sup>10</sup> publicaron el primer estudio doble ciego con clonazepam controlado con placebo en pacientes con fobia social. Los autores estudiaron a 75 pacientes que reunían los criterios diagnósticos del DSM-III-R para el trastorno tanto en su forma generalizada como en la circunscrita. Al final del estudio se encontró que los pacientes que recibieron clonazepam mejoraron desde la primera semana y que la mejoría fue persistente y superior a la del placebo. La dosis media empleada fue de 2.4 mg por día (rango 0.5 a 3.0 mg) y los efectos adversos más frecuentes del clonazepam fueron la anorgasmia y la somnolencia. La rápida recuperación de los pacientes reportada en los estudios con clonazepam es consistente con el tiempo de inicio de acción reportada por Lydiard et al., en 1988, para la triazolobenzodiacepina alprazolam.<sup>11</sup>

El objetivo del presente trabajo fue estudiar en nuestra población la efectividad y la tolerabilidad del clonazepam comparado contra el placebo en pacientes con fobia social.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio doble ciego con asignación al azar, controlado contra placebo, de 24 semanas, incluyó una fase simple-ciego de tratamiento con placebo de una semana, una fase de seis semanas de tratamiento doble-ciego con clonazepam o placebo, una fase de continuación del tratamiento doble-ciego de 10 semanas sólo para los pacientes que mejoraron y una fase de supresión compuesta de un periodo de dos semanas de sustitución por placebo y cuatro semanas de tratamiento con placebo simple-ciego.

### Procedimiento de reclutamiento y selección

Los sujetos fueron reclutados primariamente entre los pacientes que buscaron ayuda en forma espontánea en nuestra Clínica de Investigación en Ansiedad y Depresión, algunos pacientes también fueron reclutados por medio de anuncios en el periódico. Los procedimientos de reclutamiento y el protocolo de estudio fueron aprobados por los Comités de Investigación y de Ética de Investigación de nuestro hospital. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito antes de entrar al estudio. Los pacientes elegibles fueron entrevistados usando la sección de Trastornos de Ansiedad de la entrevista SCID-I<sup>12</sup> que aplica los criterios de diagnóstico de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-III-R).<sup>13</sup> Los pacientes incluidos debían reunir los criterios del DSM-III-R para fobia social en su forma generalizada o circunscrita, presentar una enfermedad con severidad moderada o mayor equivalente a un puntaje de 4 o más en la escala de impresión clínica global de severidad (ICG-S) de 8 puntos, equivalente a una severidad moderada, y tener un puntaje más elevado para fobia social que para fobia por separación en la escala Phobic Avoidance Rating Scale (PARS).<sup>14</sup> Los sujetos fueron excluidos si concurrentemente reunían los criterios para esquizofrenia u otro trastorno psiquiátrico psicótico, trastorno bipolar, abuso o adicción a alcohol y drogas, trastorno de crisis de pánico, depresión mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia o retardo mental. Los sujetos fueron también excluidos si presentaban evidencia de cualquier enfermedad médica importante o inestable, posibilidad de embarazo o lactancia. No se admitieron tampoco pacientes que estuvieran bajo cualquier tratamiento continuo con psicofármacos o en psicoterapia.

### Pacientes

Se consideró como elegible para el estudio un total de 85 pacientes (78% de hombres y 22% mujeres). Se excluyó a 23 pacientes (27%) por las razones siguientes: decisión del sujeto de no participar después de leer la carta de consentimiento (N=4), enfermedad médica (N=1), falla para reunir los criterios diagnósticos de fobia social (N=3), enfermedad

psiquiátrica que requería tratamiento adicional además del proveído por el protocolo de estudio (N=6), alcoholismo (N=2), abuso o adicción a sustancias (N=4) y empleo de otros psicofármacos (N=3). Un total de 62 pacientes con edad promedio ( $\pm$  DS) de 28.17 (8.95) años (79% de hombres y 79% solteros) fueron por tanto ingresados a la fase de tratamiento de una semana con placebo simple-ciego. Aproximadamente 30% de los pacientes provenía de la clase media y clase media alta. Nueve de los 62 pacientes (14.5%) mejoraron después de la fase simple-ciego con placebo y no ingresaron por tanto a la fase del estudio doble-ciego con distribución al azar.

### Tratamiento

La medicación fue proporcionada a la hora de acostarse en cápsulas opacas con 0.5, 1.0 y 2.0 mg de clonazepam o placebo. Durante la primera fase del tratamiento simple-ciego los pacientes recibieron una cápsula de placebo durante al menos siete o 10 días como máximo. Los pacientes que decidieron continuar en el estudio y que no mejoraron, ingresaron a la fase doble-ciego del tratamiento y recibieron al azar una cápsula de 0.5 mg de clonazepam por tres días, seguido de dos cápsulas de 0.5 mg de clonazepam por cuatro días o placebo. Si la dosis fue bien tolerada ésta se incrementó a 1.5 mg de clonazepam durante la segunda semana y, posteriormente, se realizaron incrementos o decrementos del orden de 0.5 a 1.0 mg de clonazepam cada semana de acuerdo a la tolerabilidad y respuesta al tratamiento (dosis máxima 4 mg por día). Por cuatro semanas los pacientes fueron evaluados cada semana y luego cada dos. Entraron a la fase de continuación del tratamiento doble-ciego de 10 semanas sólo los pacientes que mejoraron. Las evaluaciones se realizaron cada dos semanas tratando de no realizar cambios en las dosis del medicamento. En la fase de supresión, durante las primeras dos semanas, cada cuatro días se sustituyeron 0.5 mg del tratamiento doble-ciego por cápsulas de placebo para proporcionar en las últimas cuatro semanas sólo placebo simple-ciego.

### Instrumentos de evaluación

La evolución clínica de los pacientes se efectuó con las ICG de severidad (ICG-S) y de mejoría (ICG-M) de 8 puntos para la enfermedad global, ansiedad anticipatoria y evitación fóbica, las escalas de ansiedad de Hamilton (HamA) y de Covi y la escala Liebowitz Social Phobic Disorder Rating Form (LSPD) que incluye cinco subescalas de severidad y de mejoría de 7 puntos (severidad global, episodios de ansiedad social, incapacidad funcional, evitación fóbico social y ansiedad anticipatoria).<sup>15</sup> Se emplearon también las escalas de depresión de Hamilton (HamD) y de Raskin. Los pacientes completaron cada visita la ICG-S e ICG-M de 8 puntos, la escala de Liebowitz para ansiedad social

(LSAS),<sup>13,15</sup> la escala de miedos de Marks y un puntaje de incapacidad.

### Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas y un punto comparativo entre las muestras de pacientes en clonazepam y placebo. Las variables paramétricas se estudiaron por medio de la prueba *t* de Student y análisis de varianza. Las diferencias en incidencia fueron comparadas en ambos grupos de tratamiento por medio de la prueba Chi<sup>2</sup> o la prueba exacta de Fisher. Se estableció un límite de confiabilidad al 0.5% bilateral.

## RESULTADOS

### Características demográficas y clínicas

No se encontraron diferencias entre los grupos de pacientes que recibieron clonazepam o placebo en cuanto a edad, distribución por sexo, estado civil, ocupación, años de estudio, nivel socio-económico, peso, frecuencia cardíaca y tensión arterial (cuadro 1). La duración promedio ( $\pm$  DS) de la enfermedad no difirió significativamente entre los dos grupos de tratamiento, con 15 (9.47) años para los pacientes que recibieron clonazepam (rango 4 a 36 años) y de 12.8 (9.1) años para los pacientes que recibieron placebo (rango 2 a 39 años) ( $t=.83$ ,  $gl=51$ ,  $p=.39$ ). No hubo diferencia entre grupos para la edad de inicio de la enfermedad siendo en promedio ( $\pm$  DS) de 14.5 (6.02) años para los pacientes en clonazepam y de 14.4 (5.3) años para los pacientes en placebo ( $t=.08$ ,  $gl=50$ ,  $p=.93$ ). La mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento presentaban fobia social del tipo generalizado, 61.5% (n=16) en clonazepam y 74.1% (n=20) en placebo ( $z=.98$ ,  $p>.10$ ), en tanto que 38.5% de pacientes en el grupo con clonazepam (n=10) y 25.9% de pacientes en el grupo con placebo (n=7) tuvieron fobia social circunscrita ( $z=.98$ ,  $p>.10$ ). Un total de 14 (53.8%) pacientes en clonazepam y 19 (70.4 %) en placebo consultaron por primera vez por sus síntomas fóbico sociales. Recibieron tratamiento farmacológico previo 15.4% (N=4) pacien-

Cuadro 1. Variables demográficas, pacientes en clonazepam y placebo

Variable	Clonazepam (n=26)	Placebo (n=27)
Sexo, % masculino	69.2	89.9
Peso, kilogramos*	66.5 (12.5)	72.2 (10.8)
Edad, años*	29.4 (8.02)	27.0 (8.54)
Estado civil, % solteros	73.1	85.2
Años de estudio*	13.4 (3.56)	13.2 (3.64)

\* Valores promedio ( $\pm$  DS); Diferencias no significativas.

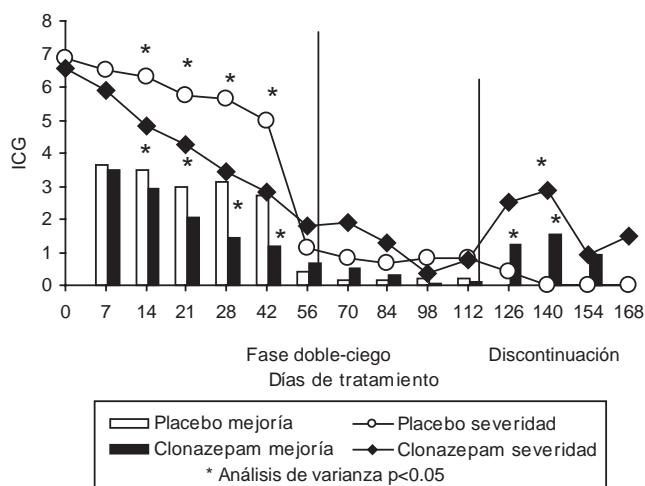


Figura 1. Resultados de la ICG (0-8) de severidad y mejoría

tes en el grupo en clonazepam y 14.8% (N=4) en el grupo en placebo (test de proporciones  $z=0.06$ ,  $p=.10$ ). Además, 19.2% (N=5) de los pacientes en clonazepam y 14.8% (N=4) en placebo recibieron algún tipo de psicoterapia previa al estudio (test de proporciones  $z=0.04$ ,  $p=.10$ ). En el estado basal no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las escalas de evaluación empleadas para estudiar la severidad de la fobia social, síntomas de ansiedad y depresión.

#### Disponibilidad de los pacientes

Cincuenta y tres pacientes (N=53) entraron a la fase doble-ciego del estudio. Los pacientes asignados al tratamiento con placebo fueron 27 y 26 pacientes a clonazepam. El 85% de los pacientes tratados con placebo (n=23) y 92.3% de los que recibieron clonazepam (n=24) completaron las seis semanas de tratamiento doble-ciego. Entraron a la fase de seguimiento sólo los pacientes que mejoraron, 73% de los pacientes en clonazepam (n=20) y 25.9% de los pacientes en placebo (n=7). La fase de supresión del tratamiento fue iniciada en 71% (n=16) de los pacientes en clonazepam pero sólo 46.1% (n=12) la completaron. En tanto que 18.5% (n=5) de los pacientes en placebo iniciaron esta fase y todos la

Cuadro 2. Razones por las que los pacientes fueron eliminados del estudio

Razón	Clonazepam		Placebo		Prueba exacta de Fisher, P
	(n=26)	%	(n=27)	%	
Respuesta clínica insuficiente	5	36	18	82	0.001
Experiencia adversa	3	21	0	0	0.1
Rehusar continuar	1	7	4	18	0.35
Razones administrativas	1	7	0	0	0.1
Recidiva durante la eliminación	4	29	0	0	0.05
Total	14	100	22	100	

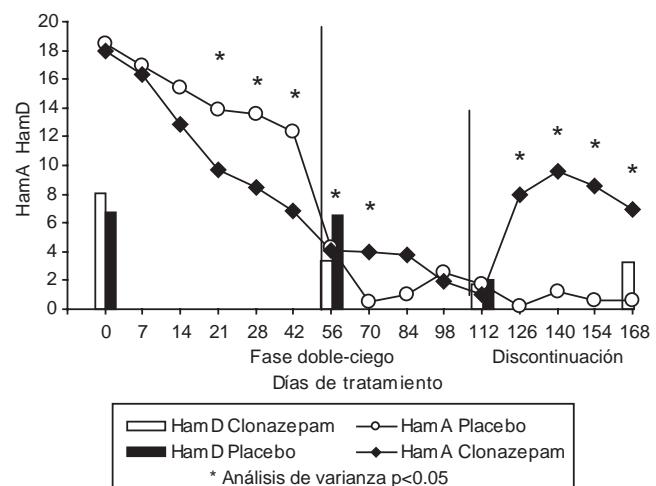


Figura 2. Resultados de las escalas HamD y HamA

completaron. La duración promedio ( $\pm$  DS) de permanencia en el estudio en semanas fue más larga para los pacientes que recibieron clonazepam con 16.6 (8.32) semanas que para los pacientes que recibieron placebo con 8.9 (7.52) semanas ( $t=3.52$ ,  $gl=51$ ,  $P=.001$ ). Las razones por las que los pacientes debieron abandonar el estudio se enlistan en el cuadro 2. La razón más frecuente fue la respuesta clínica insuficiente (19% en clonazepam n=5 y 66.6% en placebo n=18; Prueba Exacta de Fisher,  $P=.001$ ), abandono del tratamiento (3.8% en clonazepam n=1 y 14.8% n=4 en placebo; Prueba Exacta de Fisher  $P=0.35$ ) y experiencias adversas (11.53% n=3 en clonazepam y 0% en placebo; Prueba Exacta de Fisher de dos colas,  $P=0.1$ ).

#### Efectividad en síntomas de ansiedad y síntomas fóbico sociales

En las figuras 1 y 2 se muestran los resultados de la ICG de severidad y mejoría y de la escala HamA y HamD. El análisis en cada visita de los resultados de las evaluaciones aplicadas mostró en general que los efectos benéficos de clonazepam fueron significativamente diferentes de los obtenidos con placebo desde la segunda semana del tratamiento. En las escalas de severidad y mejoría en ambos grupos de tratamiento se encontró una tendencia significativa hacia la mejoría, ANOVA ( $p=.001$ ), para los pacientes. Las diferencias observadas en las diferentes escalas empleadas al punto final del tratamiento (última observación) pueden observarse en los cuadros 3 y 4. Cuando la respuesta al tratamiento en la escala de mejoría global de la severidad de la fobia social se define como una evaluación de «muy mejorado» o «mucho muy mejorado» al punto final del tratamiento, 65.3% (N=17) pacientes en clonazepam mejoraron en el curso del tratamiento, en tanto que sólo 29.6% (N=8) en placebo lo hicieron (cuadro 5). La dosis final del clonazepam fue de  $3.4 \pm DS 2.27$  mg/día,

**Cuadro 3.** Análisis al punto final del tratamiento con clonazepam y placebo

Escalas	Clonazepam* (n=26)	Placebo* (n=27)	t**	Efecto principal P
ICGS (0-8)	3.81	1.81	2.66	0.01
ICGM (0-8)	2.84	1.11	3.81	0.01
AAS (0-8)	1.78	3.88	2.99	0.004
AAM (0-8)	2.42	1.07	2.66	0.01
EFS (0-8)	3.73	2.03	2.33	0.024
EFM (0-8)	2.38	1.29	2.23	0.03
Hamilton de Ansiedad	12.65	4.70	3.28	0.07
Covi	4.00	3.00	1.11	0.27
LSPD (0-7)				
Severidad global	2.84	1.29	2.98	0.04
Mejoría clínica	2.19	1.00	3.42	0.01
EASS	2.96	1.40	2.90	0.06
Mejoría clínica	2.00	1.03	2.72	0.09
Incapacidad funcional	2.65	1.51	2.12	0.039
Mejoría clínica	3.38	3.14	1.45	0.16
Evitación fóbica	2.80	1.55	2.12	0.039
Mejoría clínica	1.69	1.11	1.42	0.16
Ansiedad anticipatoria	2.76	1.29	2.8	0.07
Mejoría clínica	2.15	0.88	3.23	0.07
Hamilton de Depresión	4.61	2.11	1.81	0.07
Raskin	0.61	0.66	0.10	0.92

\* Valores promedio; \*\* Prueba t de Student.

ICGS: Impresión Clínica Global de Severidad; ICGM: Impresión Clínica Global de Mejoría; AAS: Ansiedad Anticipatoria Severidad; AAM: Ansiedad Anticipatoria Mejoría; EFS: Evitación Fóbica Severidad; EFM: Evitación Fóbica Mejoría; LSPD; EASS: Episodios de Ansiedad Social Severidad.

en tanto que los pacientes que recibieron placebo tendrían una dosis equivalente en cápsulas de  $3.2 \pm DS 1.54$  mg ( $t=0.384$  gl 31 P=0.704).

### Experiencias adversas

Todas las experiencias adversas reportadas por los pacientes fueron clasificadas según la clasificación de la Organización

**Cuadro 4.** Análisis al punto final, escalas de autoevaluación

Escalas	Clonazepam* (n=26)	Placebo* (n=27)	t**	Efecto principal P
Liebowitz (0-3)				
Miedo total	23.53	14.40	2.06	0.045
Ansiedad de desempeño	14.92	8.22	2.52	0.015
Ansiedad anticipatoria	8.07	5.51	1.29	0.219
Evitación total	21.92	13.77	1.75	0.087
Ansiedad de desempeño	12.50	8.11	1.63	0.109
Ansiedad anticipatoria	9.42	5.59	1.80	0.077
PIP	3.73	1.96	2.14	0.037
Cuestionario de Miedos de Marks				
Subescala de evitación	24.42	15.59	1.51	0.13
SEASF (0-8)	1.92	1.49	0.84	0.40
AFS (0-8)	1.76	1.51	0.36	0.72
AMFS (0-8)	1.96	0.92	2.73	0.09

\* Valores promedio; \*\* Prueba t de Student.

PIP: Puntaje de Incapacidad del Paciente; SEASF: Subescala de Estado Actual de Síntomas Fóbicos; AFS: Autoevaluación de la Fobia Social; AMFS: Autoevaluación de Mejoría de la Fobia Social.

**Cuadro 5.** Impresión global clínica de mejoría con clonazepam y placebo

	Clonazepam		Placebo	
	Pacientes	%*	Pacientes	%*
Mucho muy mejorado	16	(61.53)	8	(29.62)
Muy mejorado	1	(65.37)	0	(29.62)
Mejoría mínima	5	(84.6)	8	(59.25)
Sin cambios	4	(100.0)	10	(96.29)
Algo peor	0	(100.0)	1	(100.0)
Total	26	(100.0)	27	(100.0)

\* Porcentaje acumulativo.

zación mundial de la Salud.<sup>16</sup> Los episodios múltiples de la misma queja fueron contabilizados una vez y evaluados con el máximo grado de severidad. En general, las experiencias adversas fueron reportadas por más pacientes en clonazepam, 76.9 % (22/26) que en aquellos que recibieron placebo 18.5% (4/27) (Prueba Exacta de Fisher, P<.0001). El numero total de eventos adversos reportados por los pacientes durante las 16 semanas de tratamiento doble-ciego fue de 102 (100%), 70 eventos (75.27%) fueron reportados por el grupo de pacientes en clonazepam y 23 eventos (24.73%) por el grupo de pacientes en placebo. El número promedio ( $\pm DS$ ) de eventos adversos por paciente fue significativamente más alto en el grupo de pacientes que recibieron clonazepam ( $3.85 \pm 3.13$ ) que en el de pacientes en placebo ( $0.81 \pm 1.08$ ) ( $t=4.762$ , gl=51, P<.0001). El cuadro 6 muestra, en orden de frecuencia, las experiencias adversas más comunes en los grupos de pacientes que recibieron clonazepam y placebo, tanto en la fase doble-ciego como en la de discontinuación del tratamiento. Durante la fase doble-ciego fue reportada una incidencia significativamente más elevada de somnolencia (diferencia de 36%) y de trastornos de la memoria (34%) con el clonazepam (ajustada al placebo). Durante la fase de discontinuación del tratamiento se reportaron 32 (96.7%) eventos adversos con el clonazepam y un solo evento (3.03%) con placebo. Ante ocho eventos adversos (11.4%), de los 70 reportados en el grupo de pacientes que recibió clonazepam, se intervino para realizar reducción de la dosis lo que nunca aconteció con el placebo (0/22). Estos even-

**Cuadro 6.** Experiencias adversas ocurridas en 5% o más de pacientes con clonazepam y placebo

Experiencia adversa	Clonazepam pacientes %	Placebo pacientes %	Diferencia, puntos porcentuales	Prueba exacta de Fisher, P
Somnolencia	73	37	36	0.01
Trastornos de memoria	38	4	34	0.002
Insomnio*	31	0	31	0.001
Mareo*	19	1	18	0.1
Fatiga	19	11	8	0.4
Nerviosismo*	23	0	23	0.01

\* Incluye experiencias adversas del período de supresión.

tos adversos se presentaron en cuatro de los pacientes que recibieron clonazepam. En tres pacientes durante la fase doble-ciego los eventos adversos y la falta de efectividad se sumaron para sacar al paciente del tratamiento. Sin embargo, cuatro pacientes de 16 (25%) con clonazepam, que iniciaron la fase de descontinuación, abandonaron el estudio por eventos adversos relacionados a la supresión del medicamento, principalmente insomnio y nerviosismo.

#### Pacientes que se retiraron del estudio

Durante la fase doble-ciego del estudio, 81.4% de los pacientes tratados con placebo (n=22) descontinuaron su participación, comparados con 53.8% de los pacientes tratados con clonazepam (n=14). Las razones para retirar a los pacientes del estudio incluyeron una respuesta clínica insuficiente en 19.2% (N=5) en el grupo de clonazepam y en 66.6% (N=18) en el grupo con placebo (Prueba Exacta de Fisher, P=.001); eventos adversos 11.53% (N=3) y ninguno en placebo (Prueba Exacta de Fisher de dos colas, P=0.1); pérdida de seguimiento en 3.8% (N=1) en el grupo de clonazepam y 14.8% (N=4) en el grupo con placebo (Prueba Exacta de Fisher P=0.35) y por causas administrativas en 3.8% (N=1) casos en el grupo con clonazepam y 0% en el grupo con placebo.

#### Discontinuación del tratamiento

La discontinuación del tratamiento doble-ciego entre las semanas 10 y 16 se realizó en 16 (61.5 %) pacientes tratados con clonazepam y en cinco (18.5%) pacientes tratados con placebo. De ellos, 25% de los pacientes (4/16) tratados con clonazepam y 0% de los pacientes en placebo, no pudieron completar esta fase por presentar recaída de los síntomas fóbicos y eventos adversos. Los pacientes que recibieron clonazepam presentaron con más frecuencia insomnio (21.2% N=7) y nerviosismo (18.2% N=6; Prueba Exacta de Fisher, P=0.001).

## DISCUSIÓN

El análisis final de intento de tratamiento de pacientes con fobia social mostró en casi todas las evaluaciones de efectividad que el grupo de pacientes en clonazepam mejoró más que aquellos en placebo. El inicio del efecto terapéutico fue detectado desde la segunda semana. Nuestro estudio corrobora los hallazgos del estudio controlado de Davidson et al.<sup>10</sup> y datos de múltiples estudios abiertos previos<sup>5-7,9</sup> en el sentido de que el clonazepam es un tratamiento rápido y eficaz en la fobia social generalizada y circunscrita. Los resultados de efectividad de nuestro estudio son similares a los reportados con la paroxetina, uno de los antidepresivos ISRS más extensamente estudiados, con 50% a 60% de efec-

tividad.<sup>5</sup> Al respecto, Schneier et al. publicaron un metaanálisis de los estudios controlados sobre la fobia social y reportó que el peso de la eficacia entre fenelcina, clonazepam, brofaromine, gabapentina e ISRS era similar en la fobia social.<sup>17</sup>

Cuando se emplean benzodiacepinas por largo tiempo se debe tener en cuenta la posibilidad de desarrollar dependencia, síntomas de abstinencia y la aparición de eventos adversos entre los que se incluyen los trastornos de concentración, de coordinación motora fina y de memoria. Nuestro estudio aporta datos sobre la prevalencia de efectos adversos, síntomas de supresión y recaídas tempranas al retirar el clonazepam, lo que observamos en 25% de los pacientes estudiados. Cabe señalar, en relación a las recaídas, que el tiempo de observación en nuestro estudio fue breve en comparación con la larga evolución del padecimiento.

El alcohol, combinado con benzodiacepinas, disminuye importantemente la coordinación motora por lo que no se recomienda emplearlas en pacientes con historia de abuso o adicción al alcohol o las drogas. Se ha reportado que hasta 69% de pacientes con fobia social presentan comorbilidad psiquiátrica.<sup>2,18,19</sup> En muchos pacientes con patología comórbida la terapia cognoscitivo-conductual acompañada de medicamentos antidepresivos ISRS o IMAO puede ser una mejor opción de tratamiento primario.<sup>8,20</sup> Al respecto puede ser relevante mencionar que la combinación de clonazepam con el ISRS paroxetina no demostró una mejoría más rápida de los síntomas de fobia social en estudio con 22 pacientes.<sup>18</sup>

Hasta donde sabemos, el presente estudio es el segundo publicado en pacientes con trastorno de ansiedad social en el que el clonazepam fue estudiado contra placebo. Nuestro estudio aporta datos sobre la efectividad y la tolerabilidad del tratamiento y la presentación de recaídas tempranas hasta en 25% de casos luego de la supresión del clonazepam después de 16 semanas de tratamiento. Lo anterior indica la necesidad de realizar más estudios controlados a largo plazo con clonazepam en pacientes con fobia social y comparar este tratamiento con antidepresivos.

## AGRADECIMIENTOS

Al doctor Augusto Rojas de León, sin cuya colaboración este trabajo no hubiera podido realizarse.

## REFERENCIAS

1. Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Bejet C, Blanco J et al. Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. Salud Mental 2003;26(4):1-16.
2. Schneier FR, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. Arch Gen Psychiatry 1992;49(4):282-8.
3. Judd LL. Social Phobia. A Clinical Overview. J Clin Psychiatry 1994;55 (Supl):5-9.

4. Ross J. Social phobia. The anxiety disorders associated of America helps raise the veil of ignorance. *J Clin Psychiatry* 1991;52(Supl):43-47.
5. Blanco C, Schneier FR, Schmidt A, Blanco-Jerez CR, Marshall RD et al. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 2003;18(1):29-40.
6. Davidson JR, Tupler LA, Potts NL. Treatment of Social Phobia with Benzodiazepines. *J Clin Psychiatry*, 1994;55 (Supl):28-32.
7. Ontiveros A, Fontaine R. Social phobia and clonazepam. *Can J Psychiatry* 1990;35:439-441.
8. Ontiveros A, Fontaine R. Farmacología de la fobia social. *Salud Mental* 1990;13:50-53.
9. Davidson JR, Ford SM, Smith RD, Potts NL. Long-term treatment of social phobia with clonazepam. *J Clin Psychiatry* 1991;52 (Supl):16-20.
10. Davidson JR, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin psychopharmacology* 1993;13(6):423-8.
11. Lydiard RB, Laraia MT, Howell EF, Ballenger JC. Alprazolam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychiatry* 1988;49(1):17-9.
12. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW. User's guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I). Washington: American Psychiatric Press, Inc.; 1995.
13. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, Hatterer J et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(4):290-300.
14. Hoffart A, Friis S, Martinsen EW. The Phobic Avoidance Rating Scale: A Psychometric Evaluation of an Interview-Based Scale. *Psychiatric Dev* 1989;1:71-81.
15. Heimberg RG, Horner KJ, Juster HR, Safren SA, Brown EJ et al. Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychol Med* 1999;29(1):199-212.
16. World Health Organization. International Clasification of Disease, Los Angeles: 9<sup>th</sup> Revision. Clinical Modification, 4<sup>th</sup> edition. Color Coded 1995. PMIC; 1994.
17. Schneier FR, Schmidt A, Blanco-Jerez CR, Marschall RD, Sanchez-Lacay A et al. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 2003;18 1:29-40.
18. Seedat S, Stein MB. Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65 2:244-248.
19. Van Ameringen M, Mancini C, Styan G, Donison D. Relationship of social phobia with other psychiatric illness. *J Affective Dis* 1991;21(2):93-9.
20. Gelernter CS, Uhde TW, Cimbolic P, Arnkoff DB, Vittone BJ et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(10):938-45.