

Síntomas obsesivo-compulsivos en esquizofrenia durante el tratamiento con clozapina y antipsicóticos clásicos

J. A. Gálvez-Buccollini^a, F. Fiestas^a, P. Herrera^a, J. M. Vega-Dienstmaier^a, B. Guimas^{a, b} y G. Mazzotti^a

^a Universidad Peruana Cayetano Heredia. ^b Instituto Especializado en Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi, Perú

Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia during treatment with clozapine and classic antipsychotic drugs

Resumen

Introducción. Se trata de comparar la prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos en pacientes con esquizofrenia que reciben tratamiento con clozapina con la de los que reciben antipsicóticos clásicos.

Métodos. Se evaluaron pacientes ambulatorios con esquizofrenia en tratamiento con clozapina ($n = 56$) o con antipsicóticos clásicos ($n = 54$) en el Instituto Especializado en Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi (Perú) para determinar la presencia de síntomas obsesivo-compulsivos a través del Módulo de Trastorno Obsesivo-Compulsivo de la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV y la Lista de Chequeo de Síntomas Obsesivo-Compulsivos de Yale-Brown.

Resultados. El 46,4 % de los pacientes en tratamiento con clozapina presentaron síntomas obsesivo-compulsivos, mientras que esto ocurrió en el 20,4 % de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos clásicos ($p = 0,005$). Además, 21,4 % de los pacientes que recibían clozapina y 13 % de los tratados con antipsicóticos clásicos presentaron trastorno obsesivo-compulsivo según los criterios del DSM-IV ($p = 0,31$).

Conclusión. En pacientes esquizofrénicos el tratamiento con clozapina está asociado con una mayor prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos que la terapia con antipsicóticos clásicos.

Palabras clave: Síntomas obsesivo-compulsivos. Trastorno obsesivo-compulsivo. Esquizofrenia. Clozapina. Antipsicóticos clásicos.

Summary

Introduction. We compare the prevalence of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients in treatment with clozapine and those who receive classic antipsychotic drugs.

Method. Outpatients with schizophrenia treated with clozapine ($n = 56$) or classic antipsychotic drugs ($n = 54$) at the Honorio Delgado-Hideyo Noguchi Specialized Institute in Mental Health (Lima-Peru), were evaluated for the presence of obsessive-compulsive symptoms by means of the Obsessive-Compulsive Disorder Module of Structured Clinical Interview for DSM-IV and Yale-Brown Obsessive-Compulsive Symptoms Checklist.

Results. 46.4 % of patients treated with clozapine presented obsessive-compulsive symptoms while this occurred in 20.4 % of those with classic antipsychotic drugs ($p = 0.005$). In addition, 21.4 % of patients with clozapine and 13 % of those treated with classic antipsychotics presented obsessive-compulsive disorder according to DSM-IV criteria ($p = 0.31$).

Conclusion. In schizophrenic patients, treatment with clozapine is associated with a higher rate of obsessive-compulsive symptoms than treatment with classic antipsychotic drugs.

Key words: Obsessive-compulsive symptoms. Obsessive-compulsive disorder. Schizophrenia. Clozapine. Classic antipsychotic drugs.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre síntomas obsesivo-compulsivos y síntomas psicóticos se ha reconocido hace bastante tiempo. Antes de la introducción del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM), varios estudios han intentado cuantificar la presencia de síntomas

obsesivo-compulsivos en esquizofrenia con resultados muy distintos; sin embargo, hay que considerar que esos trabajos tenían una deficiencia en lo que respecta a instrumentos psicométricos y criterios para definir los síntomas de forma clara¹. Los estudios disponibles son limitados y tienen una metodología muy variada en relación con la adquisición de datos, control de variables (incluyendo medicación) y número de sujetos, por lo que no sorprenden las prevalencias tan diversas de síntomas obsesivo-compulsivos que van desde 3,5 hasta 46 %^{2,3}.

La clozapina es un fármaco efectivo en el tratamiento de pacientes con síntomas psicóticos que son refractarios a otros antipsicóticos o que tienen severos síntomas extrapiramidales mientras toman neurolepticos. Sin embar-

Correspondencia:

J. A. Gálvez-Buccollini
Av. Euterpe, n.º 164
Urbanización Olimpo. Distrito Ate
Lima 3. Perú
Correo electrónico: galvezbuccollini@yahoo.com

go, se ha descrito la emergencia o aumento de obsesiones en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos durante el tratamiento con este antipsicótico atípico. Una revisión de la literatura ha encontrado resultados contradictorios respecto a la asociación entre la clozapina y los síntomas obsesivo-compulsivos³. Levkovitch et al.⁴ describieron 13 casos de aumento de los síntomas obsesivo-compulsivos con el uso de la clozapina con mejoría concomitante de los síntomas psicóticos, sugiriendo una relación dosis respuesta entre la clozapina y los síntomas obsesivo-compulsivos, así como una disminución de estos últimos después del inicio de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o después del retiro de la clozapina. De igual forma, Linszen et al.⁵ realizaron un estudio con el propósito de examinar si el aumento de síntomas obsesivos era más frecuente durante el uso de la clozapina que durante el tratamiento con otras drogas antipsicóticas (clásicos y atípicos), encontrando que el 20,6% de los pacientes presentaron un aumento o aparición de los síntomas obsesivos con el inicio de la clozapina, mientras que en los tratados con otras drogas antipsicóticas la cifra fue de 1,3%.

El aumento de los síntomas obsesivo-compulsivos con clozapina ha sido descrito por otros autores, pero sigue siendo una controversia. Rituales de chequeo y obsesiones de contaminación y de contenido sexual durante el tratamiento con clozapina fueron observados por Patil⁶ y Baker et al.⁷. Cassady y Thaker⁸ agregaron obsesiones de tipo religioso a la lista. Ninguno de estos pacientes presentó antecedentes previos de síntomas obsesivo-compulsivos. La dosis de la droga a la cual ocurrían los primeros síntomas fue variable, oscilando de 125 a 800 mg/día, y también lo fue el tiempo de latencia (variando entre 2 meses y 1 año de tratamiento). Algunos casos presentaron una correlación entre la mejoría clínica y la aparición de los síntomas obsesivo-compulsivos, desapareciendo éstos con la retirada de la clozapina y reapareciendo con su reintroducción⁹.

La evidencia sugiere que el sistema serotoninérgico está envuelto en los mecanismos fisiopatológicos del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) dada la mejoría que se ha observado con el uso de los inhibidores de la recaptación de serotonina y con la clomipramina. Además, la eficacia de los antagonistas de la dopamina para potenciar el tratamiento del TOC refractario a los inhibidores de recaptación de serotonina y el asociado a síndrome de Tourette apoya la teoría de la relación cercana entre el sistema dopaminérgico y el serotoninérgico. El bloqueo serotoninérgico y dopaminérgico hace de los antipsicóticos atípicos, especialmente la clozapina, fármacos con un perfil único, especulándose que un desbalance en la transmisión de la serotonina y la dopamina sería la causa de la aparición de los síntomas obsesivo-compulsivos, teniendo en cuenta que en algunos de los casos registrados dichos síntomas obsesivo-compulsivos aparecieron durante la titulación del fármaco¹⁰. Sin embargo, contrario a lo mencionado anteriormente, también se han descrito pacientes con aparición de síntomas obsesivo-compulsivos y síntomas similares a los del síndrome de Tourette tras la suspensión del uso de clozapina y su desaparición con su reintroducción¹⁰.

Finalmente, no existen estudios que comparen la prevalencia de síntomas obsesivo-compulsivos en pacientes en tratamiento con clozapina y antipsicóticos clásicos, por lo que no es claro si los síntomas obsesivo-compulsivos están relacionados con la acción de la clozapina sobre los receptores en el sistema nervioso central, son ondulaciones de la historia natural del TOC¹¹ o representan un decantamiento luego de la disminución o desaparición de los síntomas psicóticos¹². Asimismo es clara la importancia que tendría la identificación de un subtipo esquizoobsesivo de esquizofrenia para la aplicación de efectivas medidas terapéuticas (farmacológicas, cognitivo-conductuales, rehabilitación, etc.)².

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en pacientes esquizofrénicos que estaban recibiendo tratamiento con clozapina o con algún antipsicótico clásico en los Consultorios Externos del Departamento de Adultos y Geriátrica (DAG) del Instituto Especializado en Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi (IESM HD-HN) durante los meses de diciembre de 2002 a enero de 2003.

Los sujetos incluidos debían tener diagnóstico de esquizofrenia por historia clínica del IESM HD-HN, haber dado su consentimiento para participar en el estudio, no haber presentado síntomas obsesivo-compulsivos antes del inicio del tratamiento según su historia clínica, recibir su tratamiento antipsicótico regularmente al momento de la evaluación, tener una actitud de colaboración ante la entrevista y no tomar simultáneamente la combinación de clozapina y algún antipsicótico clásico.

La información se recolectó mediante un instrumento conformado por una ficha demográfica, la Lista de Chequeo de Síntomas Obsesivo-Compulsivos de Yale-Brown y la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID) para TOC.

Usando las definiciones del DSM-IV se consideró que:

- El paciente tenía *síntomas obsesivos* si presentaba ideas, pensamientos, imágenes o impulsos recurrentes y persistentes que él consideraba intrusos o inapropiados y cuyo contenido era molesto y en ocasiones incluso vergonzoso para sí mismo.
- El paciente tenía *síntomas compulsivos* si presentaba conductas repetitivas realizadas según determinadas reglas o formas estereotipadas con el fin de disminuir la ansiedad, que podían ser compulsiones conductuales (rituales observables) o compulsiones cognitivas (rituales no observables que ocurren en la mente del sujeto).
- El paciente tenía *síntomas obsesivo-compulsivos* (SOC) si presentaba por lo menos uno de los dos tipos síntomas mencionados anteriormente.

RESULTADOS

En las tablas 1 y 2 se compara el grupo en tratamiento con clozapina con los pacientes que recibían antipsi-

TABLA 1. Características del grupo con clozapina frente al grupo con antipsicóticos clásicos (variables numéricas)

<i>Media ± DE</i>	<i>Clozapina (n = 56)</i>	<i>Antipsicóticos clásicos (n = 54)</i>	<i>p*</i>
Edad (años)	30,04 ± 6,69	33,63 ± 10,87	0,04
Edad de inicio (años)	18,54 ± 3,85	25,28 ± 11,78	0,001
Tiempo de enfermedad (años)	11,25 ± 7,45	8,46 ± 7,96	0,061
Tiempo de tratamiento (meses)	34,66 ± 23,92	32,93 ± 43,17	0,798
Dosis (mg)	196,01 ± 96,43	—	—

*Prueba *t* de Student. DE: desviación estándar.

cóticos clásicos, encontrándose que los sujetos con clozapina tenían significativamente menor edad, menor edad de inicio de enfermedad, mayor porcentaje de varones, menor proporción de raza mestiza, más SOC en su conjunto (*odds ratio* [OR]: 3,39, intervalo de confianza [IC]: 1,45-7,79), más síntomas obsesivos (OR: 3,48; IC: 1,43-8,50) y más obsesiones del tipo agresivo. Asimismo

se observa una tendencia a un porcentaje mayor de TOC según los criterios del DSM-IV, síntomas compulsivos y diversos tipos de obsesiones y compulsiones entre los pacientes con clozapina.

En la tabla 2 se muestran los SOC por tipos usando la Lista de Chequeo de Yale-Brown. En el grupo con clozapina las obsesiones más frecuentes fueron las de agresión, las diversas y las de contaminación, y en el grupo con antipsicóticos clásicos, las de contaminación, las somáticas y las diversas. En relación con las compulsiones, las más frecuentes fueron, tanto en el grupo con clozapina como en el grupo con antipsicóticos clásicos, las de limpieza y las diversas. El único tipo de síntomas obsesivos o compulsivos que mostró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos fueron las obsesiones de agresión (tabla 2).

Finalmente se comparan las características de los pacientes según tengan o no SOC dentro del grupo con clozapina (tabla 3) y con antipsicóticos clásicos (tabla 4), encontrándose diferencia estadísticamente significativa sólo en el grupo con clozapina para el caso del tiempo de tratamiento, que resultó ser más prolongado en los pacientes con SOC que en los individuos sin esta sintomatología. No se halló diferencia estadística en cuanto a la dosis de clozapina. Aunque en el grupo con antipsicóticos clásicos (tabla 4) no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las variables, es importante hacer notar que los pacientes con SOC tenían una edad de inicio de la enfermedad menor y un tiempo de tratamiento mayor.

CONCLUSIONES

El presente estudio encuentra una prevalencia significativamente mayor de SOC y una tendencia a una mayor prevalencia de TOC en los pacientes esquizofrénicos en

TABLA 2. Características del grupo con clozapina frente al grupo con antipsicóticos clásicos (variables categóricas)

	<i>Clozapina (%) (n = 56)</i>	<i>Antipsicóticos clásicos (%) (n = 54)</i>	<i>p*</i>
Hombres	83,9	66,7	0,046
Raza mestiza	76,8	94,4	0,013
Síntomas obsesivos	41,1	16,7	0,006
Síntomas compulsivos	35,7	20,4	0,091
Síntomas obsesivos-compulsivos	46,4	20,4	0,005
Trastorno obsesivo-compulsivo	21,4	13	0,31
Obsesiones			
De agresión	21,4	3,7	0,008
Diversas	17,9	7,4	0,15
Contaminación	16,1	7,4	0,23
Sexuales	14,3	5,6	0,20
De simetría	5,4	5,6	1,0
Somáticas	3,6	7,4	0,43
Religiosas	5,4	0	0,24
Compulsiones			
Diversas	17,9	13	0,6
De limpieza	17,9	9,3	0,26
De chequeo	12,5	1,9	0,06
Rituales repetidos	5,4	5,6	1,0
Ordenar	2,4	3,8	1,0
Contar	0	3,8	0,23
Acumular	2,4	0	0,49

* Prueba chi cuadrado.

TABLA 3. Comparación entre los pacientes con síntomas obsesivo-compulsivos (SOC) y sin SOC dentro del grupo con clozapina

	<i>SOC (n = 26)</i>	<i>Sin SOC (n = 30)</i>	<i>p*</i>
Porcentaje (%)			
Hombres	92,3	76,6	0,15
Raza mestiza	76,9	76,6	0,98
Media ± DE			
Edad (años)	30,12 ± 6	29,97 ± 4,34	0,93
Edad de inicio de esquizofrenia (años)	18,15 ± 3,82	18,87 ± 3,9	0,494
Tiempo de enfermedad (años)	11,57 ± 6,55	10,96 ± 8,26	0,763
Tiempo de tratamiento (meses)	43,46 ± 20,15	27,03 ± 24,61	0,009
Dosis (miligramos)	199,03 ± 105,77	193,4 ± 89,6	0,83

* Chi cuadrado para evaluar la diferencia entre porcentajes y prueba *t* de Student para evaluar la diferencia entre las dos medias. DE: desviación estándar.

TABLA 4. Comparación entre los pacientes con síntomas obsesivo-compulsivos (SOC) y sin SOC dentro del grupo con antipsicóticos clásicos

	SOC (n = 11)	Sin SOC (n = 43)	p*
Porcentaje (%)			
Hombres	90,9	60,4	0,055
Raza mestiza	90,9	95,3	0,5
Media ± DE			
Edad (años)	29,45 ± 6,31	34,7 ± 11,57	0,155
Edad de inicio de esquizofrenia (años)	20,64 ± 4,61	26,47 ± 12,77	0,145
Tiempo de enfermedad (años)	9,24 ± 6,57	8,26 ± 8,34	0,720
Tiempo de tratamiento (meses)	50 ± 55,18	28,46 ± 39,02	0,142

*Chi cuadrado para evaluar la diferencia entre porcentajes y prueba *t* de Student para evaluar la diferencia entre las dos medias. DE: desviación estándar.

tratamiento con clozapina con respecto a aquellos en terapia con antipsicóticos clásicos.

Cabe destacar que hay pocos estudios que han comparado la prevalencia de SOC entre los individuos con clozapina y con otros antipsicóticos. Linszen et al.⁵ encontraron una prevalencia del 20,6% de síntomas obsesivos definidos según los criterios del DSM-IV con el uso de clozapina en pacientes esquizofrénicos en primer episodio. Las diferencias entre nuestros resultados y los de Linszen et al.⁵ se podrían explicar por el hecho de que el tiempo de enfermedad y de tratamiento son diferentes. En nuestro estudio la mayoría de pacientes presenta un tiempo de tratamiento prolongado, lo cual podría condicionar cambios adaptativos en el perfil de los receptores. Asimismo cabe destacar que los pacientes en clozapina que presentan SOC tienen un mayor tiempo de tratamiento con dicho fármaco. Si un mayor tiempo de tratamiento con clozapina favorece la aparición de SOC eso explicaría la mayor prevalencia de dichos síntomas encontrada en nuestro estudio. Finalmente, el hecho de que en el trabajo de Linszen et al.⁵ los diagnósticos hayan sido realizados de forma retrospectiva a partir de la revisión de historias clínicas y de que la muestra obtenida haya sido de pacientes hospitalizados son factores muy importantes a tener en cuenta al explicar las diferencias entre los estudios.

Otro estudio de Linszen et al.¹³ en pacientes hospitalizados con reciente inicio de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos encuentra en pacientes tratados con olanzapina o risperidona una prevalencia del 30% de SOC y el 15% para TOC, valores inferiores a los nuestros hallados en individuos con clozapina (46,4 y 21%, respectivamente). El mencionado trabajo encontró mayor intensidad de SOC en los que recibían olanzapina que en los tratados con risperidona. Cabe señalar que la diferencia en cuanto a la intensidad tuvo relación con el lapso de tratamiento; sin embargo, el corto tiempo de exposición a los fármacos no permite generalizar estos hallazgos.

El aumento o aparición de SOC en pacientes con esquizofrenia que reciben clozapina podría estar relacionado con las interacciones entre la serotonina y la dopamina, particularmente la proporción en el antagonismo 5-HT₂/D₂. La relación en el bloqueo 5-HT₂/D₂ de la clozapina es dos veces mayor que la de la risperidona, lo cual podría explicar la mayor tasa de SOC observada en los pacientes que toman clozapina en relación con la encontrada en los pacientes con olanzapina y risperidona¹.

Sin embargo, sólo la proporción en el antagonismo 5-HT₂/D₂ no puede explicar completamente el fenómeno. Es de interés señalar que el tratamiento a largo plazo con clozapina puede resultar en supersensibilidad por denervación de los receptores 5-HT_{2c}. Estos receptores se encuentran en altas concentraciones en los ganglios basales, y considerando la importancia de dichas estructuras en el TOC se podría intentar explicar la presencia de los SOC también en relación con este subtipo de receptores^{1,14}.

Por otro lado, en nuestro estudio no se establece relación alguna con la dosis de clozapina. En algunos registros de casos se refiere una tendencia a la disminución de los SOC con la disminución de la dosis de clozapina sin establecer con claridad la validez de esta afirmación; sin embargo, otras propuestas indicarían que es posible que la actividad antagonista sobre los receptores serotoninérgicos a dosis bajas de clozapina induzca SOC y que la actividad antidopaminérgica sea más prominente a dosis altas y contrarreste la actividad antiserotoninérgica¹⁴.

El estudio llevado a cabo por Baker et al.⁷ en 25 pacientes esquizofrénicos no encontró diferencias entre el grupo con olanzapina y con placebo con respecto a la presencia de SOC a pesar del potente antagonismo 5HT₂ que también este fármaco posee. La ausencia de esta asociación se debería a que el antagonismo 5HT₂ no sería suficiente ni la única razón para la aparición de SOC dada la probable alta coexistencia entre dichos síntomas y la esquizofrenia^{2,3,14,16}. Por otro lado, la fisiopatología de los síntomas obsesivo-compulsivos no ha sido completamente definida y el antagonismo 5HT_{1c} y 5HT₂ que presentan los diversos antipsicóticos atípicos difiere considerablemente en cuanto a su fuerza y sus sitios de impacto en el sistema nervioso central. Además, la acción podría deberse a un efecto dosis dependiente, y en el caso del estudio de Baker et al.⁷ podría no haberse alcanzado la dosis o el tiempo suficiente para que los SOC se presenten⁷. Asimismo, estos síntomas parecen tener continuidad con los síntomas psicóticos y por tanto son difíciles de distinguir. Las escalas para medir SOC no fueron diseñadas ni son usadas extensamente para pacientes esquizofrénicos, por lo cual podrían no resultar óptimas, no descartándose que exista una asociación entre el uso de olanzapina y la aparición de SOC⁷.

Es importante tomar en cuenta que en nuestro estudio la prevalencia de TOC en el grupo con clozapina (21%) fue mayor que en el grupo con antipsicóticos clásicos (13%), aunque sin diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, estos valores caen en el rango de la tasa de TOC en esquizofrenia de otros trabajos que usan

los mismos criterios diagnósticos, pero que no toman en cuenta el tratamiento. Por ejemplo, los estudios hechos por Poyurovsky³, Poyurovsky et al.², Tibbo et al.¹⁴ y Porto et al.¹⁶ encuentran, respectivamente, que el 14, 23,5, 25 y 26% de pacientes con esquizofrenia completan criterios para TOC. Como podemos observar, los hallazgos encontrados usando los mismos criterios diagnósticos presentan similitud entre sí, pudiendo explicar las diferencias la clase de paciente entrevistado (principalmente ambulatorio frente a hospitalizado), el tiempo de enfermedad y el tipo de antipsicótico recibido (clásico frente a atípico).

Con relación al tipo de SOC hallados, éstos parecen tener un patrón similar al de las personas con TOC sin esquizofrenia en el estudio de Kozak¹⁷, así como al de los pacientes esquizofrénicos en el estudio de Porto et al.¹⁶ y Poyurovsky et al.², usando estos últimos trabajos la Lista de Chequeo de Síntomas Obsesivo-Compulsivos de Yale-Brown. Los tres estudios mencionados encontraron a la cabeza las obsesiones de agresión, contaminación y sexuales junto con las compulsiones de chequeo, limpieza y rituales, hallazgos más o menos similares a los de nuestro estudio. En el grupo con clozapina las obsesiones de agresión fueron las más frecuentes y estuvieron en una proporción significativamente mayor que en el grupo con antipsicóticos clásicos, lo cual podría reflejar una relación entre este tipo de obsesiones y las delusiones de los pacientes tratados con clozapina¹⁶.

El estudio del TOC en la esquizofrenia representa un campo de gran interés desde el punto de vista clínico, farmacológico y biológico. La construcción de un marco teórico claro continúa en busca de mejores métodos de diagnóstico y mejores estrategias de tratamiento, lo cual ayudará a responder las preguntas sobre si los síntomas obsesivo-compulsivos en la esquizofrenia pueden ser considerados una subclase de esquizofrenia, el efecto del tratamiento antipsicótico o sólo un reflejo de dos enfermedades psiquiátricas comórbidas. Futuras investigaciones en estas áreas deberán incluir la búsqueda de escalas más apropiadas, el uso de diversas herramientas, tales como estudios de neuroimágenes, estudios familiares e investigaciones farmacológicas, con el fin de confirmar y explicar los hallazgos de este y otros trabajos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tibbo P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:15-24.
2. Poyurovsky M, Hramenkov S, Isakov V, Rauchverger B, Modai I, Schneidman M, et al. Obsessive-compulsive disorder in hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001;102:49-57.
3. Poyurovsky M. Obsessive-compulsive disorder in patients with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1998-2000.
4. Levkovitch Y, Kronenberg Y, Gaoni B. Can clozapine trigger OCD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:263.
5. Linszen DH, de Hann L, Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60:364-5.
6. Patil VJ. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Am J Psychiatry* 1992;149:272.
7. Baker RW, Ames D, Umbricht DS, Chengappa KN, Schooler NR. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:89-93.
8. Cassady SL, Thaker GK. Addition of fluoxetine to clozapine. *Am J Psychiatry* 1992;149:1274.
9. Biondi M, Fedele L, Arcangeli T, Pancheri P. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment in schizophrenia and its positive response to clomipramine. *Psychother Psychosom* 1999;68:111-2.
10. Poyurovsky M, Bergman Y, Shoshani D, Schneidman M, Weizman A. Emergence of obsessive-compulsive symptoms and tics during clozapine withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:97-100.
11. Ghaemi SN, Zarate CA Jr, Popli AP, Pillay SS, Cole JO. Is there relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder?: a retrospective chart review. *Compr Psychiatry* 1995;36:267-70.
12. Baker RW, Chengappa KN, Baird JW, Steingard S, Christ MA, Schooler NR. Emergence obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1992;53:439-42.
13. Linszen D, de Haan L, Beuk N, Hoogenboom B, Dingemans P. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *J Clin Psychiatry* 2002;63:104-7.
14. Poyurovsky M, Hermesh H, Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:305-13.
15. Tibbo P, Kroetsch M, Chue P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2000;34: 139-46.
16. Porto L, Bermanzohn P, Siris S, Pollack S, Morrissey R. A profile of obsessive compulsive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;24:24-20.
17. Kozak MJ, Goodman WK, Liebowitz M, White KL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:21-9.