

Ana I. Rosa-Alcázar¹
Marina Iniesta-Sepúlveda²
Ángel Rosa-Alcázar¹

Los tratamientos farmacológicos en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo en niños y adolescentes: Una revisión cualitativa

¹ Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Facultad de Psicología, Universidad de Murcia, Murcia, Spain

² Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, Spain

Se presentan los resultados de un estudio de revisión sistemática sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos utilizados en el trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes. Sesenta y cuatro estudios cumplieron los criterios de selección, estando en su mayoría centrados en la eficacia de los ISRS y Clomipramina. Los estudios sobre estrategias de potenciación, monoterapias de tercera línea son pocos, tratándose mayoritariamente de diseños abiertos y series de casos. De igual modo, los estudios sobre tratamiento combinado (farmacológico y psicológico) son escasos, siendo una línea importante de cara a la investigación futura. Se constata la baja representación de estudios de comparación tanto cuasi-experimentales como experimentales, al igual que la escasez de medidas de seguimiento a medio y largo plazo.

Palabras clave: Fármacos, Trastorno obsesivo-compulsivo, Niños, Adolescentes

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(3):196-203

Pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A qualitative review

We present the results of a systematic review on the effectiveness of pharmacological treatments for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. Sixty-four studies fulfilled the selection criteria, being the most of them focused in SSRI and Clomipramine. The trials on augmentation strategies and third line monotherapies are scarce, being the majority open-trials and case series. Similarly, studies on combined treatment (psychological and pharmacological) are few; furthermore this is a relevant future research line. It is also remarkable the lack of quasi-experimental and experimental comparison studies and the long-term follow-up measures.

Key words: Medication, Obsessive-compulsive disorder, Children, Adolescents

Correspondencia:
Ana I. Rosa-Alcázar
Dep. Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Facultad de Psicología,
Universidad de Murcia, Campus de Espinardo
30100-Murcia (Spain)
Correo electrónico: airosa@um.es

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) en niños y adolescentes es relativamente frecuente. El DSM-IV-TR¹ informa de una prevalencia global del 1% al 2.3% y una prevalencia anual del 0.7% en niños/adolescentes. En España, la incidencia del TOC ha sido estudiada en una muestra de jóvenes de 18 años hallando un 0.7% en base a los criterios del DSM-III-R y un 1.4% siguiendo el enfoque CIE-10².

Las consecuencias de este trastorno en la vida de los niños/adolescentes son enormemente graves, interfiriendo en su vida personal, social, escolar y familiar.^{3,4} Por otro lado, son numerosos los estudios que han hallado tasas elevadas de comorbilidad encontrándose que hasta un 80% de los niños/as presentaban algún otro trastorno asociado. Estos trastornos comórbidos aumentan el grado de interferencia, empeoran el curso del trastorno y limitan la respuesta al tratamiento.⁵

Las importantes repercusiones que tiene el padecimiento del TOC en la vida de niños y adolescentes han llevado a los investigadores a elaborar instrumentos de evaluación y mejorar las intervenciones terapéuticas tanto a nivel psicológico como farmacológico. Dada la proliferación, en los últimos años, de estudios de tratamiento nuestro objetivo es realizar una revisión cualitativa de aquéllos que han utilizado como tratamiento principal un fármaco en niños y adolescentes con TOC. Pese a que se han llevado a cabo recientes estudios meta-analíticos^{6,7} y de revisión cualitativa,^{8,9} consideramos que nuestra revisión se justifica por los siguientes motivos: (1) Los estudios de revisión cualitativa recientemente realizados son parciales. En concreto, el estudio más reciente⁸ está centrado en los fármacos antidepresivos, faltando en su revisión un total de 11 estudios sobre estos fármacos que nosotros incluimos en esta investigación. Por otro lado, el estudio de Mancuso et al.⁹ presenta sólo, en el apartado de estudios farmacológicos, los diseños aleatorizados, dejando al margen el resto de investigaciones. (2) Incluimos los estudios de tratamiento combinado (fármacos

junto a terapia cognitivo-conductual (TCC). (3) Presentamos un resumen actualizado de los estudios de potenciación y las monoterapias de tercera línea.

MÉTODO

Criterios selección

Los criterios conceptuales y metodológicos que nos permitieron incluir con rigor un informe de investigación fueron los siguientes: (a) El estudio debía estar centrado en la aplicación de un fármaco en menores diagnosticados de TOC utilizando procedimientos reconocidos internacionalmente -DSM-III¹⁰ y versiones posteriores^{11,12} y/o CIE-9¹³, CIE-10¹⁴-. (b) El tamaño muestral en el postest debía ser igual o superior a 4. (c) Los estudios debían estar redactados en inglés, francés, italiano o castellano y realizados entre 1970 y primer trimestre de 2012.

Estrategias de búsqueda

En primer lugar, se realizaron búsquedas computerizadas en las bases Medline/PubMed, EMBASE, SCOPUS, Google Académico y Biblioteca *Cochrane Plus*, comprendiendo los años 1970-2012, con las palabra-clave en inglés: *Obsessive compulsive, OCD, treatment, trial, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), tricyclic antidepressants (TCA), pediatric, child* y adolesc**; y las mismas en castellano buscadas en el título y en el abstract. En segundo lugar, se revisaron las referencias de meta-análisis y revisiones sistemáticas sobre el tema. Sesenta y cuatro artículos cumplieron los criterios de selección, siendo excluidos tres por no presentar datos de eficacia.

Análisis de la información

Los estudios se clasificaron en cuatro grupos: 1) estudios sobre antidepresivos tricíclicos ($n=8$), 2) sobre Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina ($n=35$), 3) sobre potenciación de fármacos y monoterapias de tercera generación ($n=10$) y 4) combinación de tratamiento farmacológico y TCC ($n=8$).

RESULTADOS

Antidepresivos tricíclicos

La clomipramina fue evaluada por primera vez para su uso en este trastorno en 1967.¹⁵ Ésta ha sido puesta a prueba empleando diferentes tipos de diseños lo cual ha permitido comprobar su superioridad en diseños pre-postest,¹⁶ ante una condición de control placebo,^{17,18} ante un tratamiento

cognitivo-conductual¹⁹ y ante otro de los antidepresivos tricíclicos, la desipramina.²⁰⁻²³ Este último hallazgo ha permitido establecer a la clomipramina como el único de los agentes de este grupo que presenta las propiedades adecuadas para el tratamiento del TOC. Se ha comparado también la eficacia diferencial de esta sustancia en niños frente a adultos¹⁶ concluyendo que, pese a la respuesta al tratamiento de ambos grupos, los adultos obtuvieron beneficios significativamente superiores. Por otro lado, los estudios de seguimiento, de sustitución o los diseños cruzados ponen de manifiesto que tras la interrupción del fármaco, la recaída se produce en un alto porcentaje de sujetos.²⁴ Por último, los efectos secundarios observados en los estudios son en su mayoría los derivados de los efectos colinérgicos de la clomipramina, los cuales no han resultado de gravedad en los ensayos descritos. En la Tabla 1 se muestran las principales características de estos estudios.

ISRS

Los datos más destacables de los estudios realizados sobre estos fármacos podemos observarlos en la Tabla 2.

Fluoxetina

Es uno de los ISRS más estudiados, siendo de los primeros en ser aprobados por la FDA en 1988 y puesto a prueba de forma controlada para el TOC infantil/adolescente, mostrando una alta eficacia.²⁵ La investigación realizada con este fármaco en relación con el TOC pediátrico es amplia, habiéndose evaluado tanto de forma controlada como cuasi-experimental. El primer aspecto destacable es la eficacia observada en todos los estudios, lográndose porcentajes de mejoría que rondan el 50% con la utilización de dosis entre 20 y 60 miligramos diarios.²⁶⁻³³ Dosis superiores han arrojado porcentajes de mejora más elevados; sin embargo, gran parte de los participantes de este estudio recibían otros tratamientos de forma concomitante.²⁹ Asimismo, la fluoxetina se muestra generalmente más eficaz que la toma de pildora placebo.^{25,33,34} con la excepción de uno de los ensayos experimentales; aunque en éste se utilizó el fármaco para tratar obsesiones y compulsiones, el diagnóstico primario era síndrome de Tourette.³⁵ De manera común a otros fármacos, el porcentaje de recaída tras la retirada de fluoxetina se muestra elevado, variando entre el 43.5 y 50%.^{25,31} La fluoxetina ha sido utilizada en niños preescolares en dos estudios.^{36,37} La dosis utilizada en este grupo ha sido baja (5 y 20 mg/día) alcanzando mejoras pretest-postest.

Sertralina

La sertralina también ha sido muy estudiada en este ámbito, mediante investigaciones con diferente metodología.

Tabla 1		Estudios de evaluación del tratamiento con Clomipramina		
Estudio	Diseño	Dosis/duración	Resultados	
Rapoport et al. (1980) N=9	Clomipramina Desipramina Placebo	50-150 mg/día 16 semanas	No diferencias significativas entre los grupos Mejoras significativas pretest-postest en los tres grupos	
Flament et al. (1985) N=19	Clomipramina Placebo	141 mg/día 5 semanas	Diferencias significativas a favor de la clomipramina	
Leonard et al. (1988) N=21	Clomipramina Desipramina	3 mg./Kg 5 semanas	Diferencias significativas a favor de la clomipramina	
Leonard et al. (1989) N=48	Clomipramina Desipramina	3 mg/Kg 10 semanas	Diferencias significativas a favor de la clomipramina	
Leonard et al. (1991) N=28	Clomipramina Desipramina	50-250 mg/día 8 meses	Diferencias significativas a favor de la clomipramina Recaída durante la sustitución	
De Veugh-Geiss et al. (1992) N=60	Clomipramina Placebo	25-100 mg/día 8 semanas	Diferencias significativas a favor de la clomipramina	
De Haan et al. (1998) N=22	Clomipramina TCC	25-100 mg/día 5 semanas	Mejora significativa pretest-postest Diferencias significativas a favor de la TCC	
Ulloa et al. (2007) N=15	Clomipramina	50-225 mg/día 8 semanas	Mejora significativa pretest-postest	

Tabla 2		Estudios de evaluación del tratamiento con ISRS		
Estudio	Diseño	Dosis/ duración	Resultados	
Liebowitz et al. (1990) N=8	Fluoxetina	20-80 mg/día 8 semanas	Reducción del 50% rituales en la mitad de los pacientes	
Riddle et al. (1990) N=10	Fluoxetina	10-40 mg/día 20 semanas	Respuesta en el 50% de los pacientes	
Como y Kurlan (1991) N=13	Fluoxetina	20-40 mg/día 7 meses	Diferencias significativas pretest-postest	
Riddle et al. (1992) N=14	Fluoxetina Placebo	20 mg/día 20 semanas	Diferencias significativas a favor de la fluoxetina Recaída del 50% tras el paso a placebo en el cruce de grupos	
Kurlan et al. (1993) N=11	Fluoxetina Placebo	20-40 mg/día 16 semanas	Mejora significativa en ambos grupos. No diferencias entre ambos	
Reed et al. (1995) N=38	Fluoxetina	50 mg/día 14-34 meses	Mejora significativa pretest-postest	
Geller et al. (1995) N=38	Fluoxetina	50 mg/día 19 meses	Mejora significativa pretest-postest	
Vertucci et al. (1995) N=8	Fluoxetina	20-60 mg/día 50 días	Reducción del 50% en la mitad de los sujetos	
Baysal y Ünal (1996) N=5	Fluoxetina	20 mg/día 5 meses	Mejora significativa pretest-postest	
Semerci y Unal (2001) N=23	Fluoxetina	20 mg/día 20 semanas	Mejora significativa pretest-postest Recaída en el 43.5% entre las 8 y 16 semanas de la retirada del fármaco	
Geller et al. (2001) N=103	Fluoxetina Placebo	20-60 mg/día 13 semanas	Diferencias significativas a favor de la fluoxetina	
Liebowitz et al. (2002) N=43	Fluoxetina Placebo	20-80 mg/día 16 semanas	Mejora significativa pretest-postest fluoxetina a las 16 semanas	

Tabla 2	Continuación		
Coskun y Zoroglu (2009) N=6	Fluoxetina	5-15 mg/día 10 semanas	Mejora significativa pretest-postest de 5 niños
Ercan et al. (2012) N=4	Fluoxetina	10-20 mg/día 8 semanas	Mejora pretest-postest
Johnson (1993) N=5	Sertralina	200 mg/día 41 días	Mejora significativa pretest-postest
Rodríguez-Ramos y Mardomingo (1998) N=8	Sertralina	50-200 mg/día 6 meses	Mejora significativa pretest-postest. Reducción media del 46.7%
Alderman et al. (1998) N=17	Sertralina	25-200 mg/día 5 semanas	Diferencias significativas pretest-postest No diferencias según la dosis recibida
March et al. (1998) N=187	Sertralina Placebo	167 mg/día 12 semanas	Diferencias significativas a favor de la sertralina. Respuesta en el 42%
Cook et al. (2001) N=132	Sertralina (seguimiento)	120-132 mg/día 52 semanas	Respuesta al fármaco en el 67% pacientes
March et al (2004) N=112	Sertralina TCC Sertralina + TCC Placebo	25-200 mg/día 12 semanas	La sertralina fue significativamente más eficaz que el placebo, igual a la CC e inferior al tratamiento mixto
Ramos-Asbarh et al. (2005) N=20	Sertralina TCC	25-200 mg/día 12 semanas	Mejora significativa pretest-postest ambas intervenciones No diferencias significativas entre los grupos
Alderman et al. (2006) N=43	Sertralina	50-200mg/día 24 semanas	Reducción significativa del 49% pacientes
Rosenberg et al. (1999) N=20	Paroxetina	10-60 mg/día 12 semanas	Mejora significativa pretest-postest. Reducción del 29.4%
Diler y Avci (2000) N=47	Paroxetina	20 mg/día 12 semanas	Mejora significativa pretest-postest. Reducción media del 50%
Geller et al. (2003) N=335	FASE 1 Paroxetina FASE 2 (N=193) Paroxetina Placebo	10-60 mg/día FASE 1 16 semanas FASE 2 16 semanas	FASE 1 - Respuesta del 71% FASE 2 - 10% más de recaídas en placebo
Geller et al. (2004) N=203	Paroxetina Placebo	10-50 mg/día 10 semanas	- Diferencias significativas paroxetina
Apter et al. (1994) N=14	Fluvoxamina	100-300 mg/día 8 semanas	Mejora significativa pretest-postest
Riddle et al. (2001) N=120	Fluvoxamina Placebo	25-200 mg/día 10 semanas	Diferencias significativas a favor de la fluvoxamina Reducción media del 24.6%
Walkup et al. (1999) N=99 (seguimiento Riddle et al., 2001)	Fluvoxamina	200 mg/día 12 meses	Reducción media del 42%
Thomsen (1997) N=23	Citalopram	10-40 mg/día 10 semanas	Mejoría significativa pretest-postest Respuesta elevada en el 17.4% y moderada en el 60%
Thomsen et al. (2001) N=30	Citalopram	20-70 mg/día 24 meses	Mejoría significativa a partir de las 10 semanas
Toros et al. (2002) N=23	Citalopram	10-20 mg/día 8 semanas	Mejoría significativa pretest-postest

Tabla 2	Continuación		
Mukaddes et al. (2003) N=15	Citalopram	10-30 mg/día 8 semanas	Mejoría significativa pretest-postest. Reducción superior al 50% en el 80% de la muestra
Alaghband-Rad y Hakimshoostary (2009) N=29	Fluoxetina Citalopram	20 mg/día 6 semanas	Mejoría significativa pretest-postest en ambos grupos. No diferencias significativas entre los grupos

Éstas informan, en general, de buenos resultados, variando el porcentaje de respuesta entre el 21.4% y el 100%. Asimismo, algunos de los estudios han informado de una reducción promedio de la sintomatología cercana al 50%.^{38,39} Por otro lado, el tratamiento con sertralina se ha mostrado más eficaz que la toma de pildora placebo en dos estudios.^{40,41} Respecto a la eficacia diferencial de este agente con el tratamiento cognitivo-conductual, los estudios no han observado diferencias significativas;^{41,42} sin embargo, una vez finalizado el periodo de tratamiento, el número de recaídas experimentado por los sujetos en el grupo de medicación se muestra muy superior al observado en el grupo de TCC.⁴² Por otro lado, la sertralina en solitario se muestra significativamente menos eficaz que cuando ésta es combinada con TCC.⁴¹ Respecto a la dosificación del fármaco, las cantidades administradas diariamente son superiores a las empleadas con otros ISRS, comenzándose con dosis iniciales de 25 a 50 mg/día que son aumentadas hasta un máximo de 200 miligramos diarios. Algunos autores⁴³ no encontraron diferencias en base a las dosis de 25 a 50 mg/día utilizadas. Los estudios informan de efectos adversos de gravedad leve y moderada.

Paroxetina

Son cuatro las ocasiones en las que se ha evaluado la eficacia de la paroxetina para tratar el TOC pediátrico. Los estudios pretest-postest han informado de mejoras significativas con reducciones en las medidas de obsesiones y compulsiones, entre un 29% y un 50%.^{44,45} En los estudios experimentales, la paroxetina se ha mostrado superior al placebo tanto cuando los estudios han evaluado directamente su eficacia para mejorar el TOC⁴⁶ como cuando se ha puesto la atención en el porcentaje de recaídas en sujetos que habían respondido previamente al fármaco y pasaron a recibir placebo.⁴⁷ Las dosis iniciales empleadas han variado entre los 10 y los 20 miligramos diarios, siendo la dosis máxima empleada de 60 mg/día. Los efectos adversos son similares a los de otros ISRS.

Fluoxamina

Desde 1994 es uno de los fármacos aprobados por la FDA para tratar el TOC infanto/juvenil. La fluoxamina tan sólo se ha puesto a prueba en dos muestras independientes

de niños/adolescentes con TOC. En ambos casos, el fármaco se ha mostrado significativamente eficaz.^{48,49} Por otro lado, se observa que el promedio de reducción de los síntomas es más elevado cuanto más tiempo se lleva administrando el fármaco, pasando del 25% a las diez semanas de tratamiento, a un 42% al año de consumo.^{49,50} En general, la intervención es iniciada mediante la administración de una dosis de 25 mg diarios siendo posteriormente aumentada de 50 en 50 mg, pudiendo llegar a un máximo de 300 mg al día, si la evolución del trastorno lo requiere, teniendo también en cuenta la posible aparición de efectos adversos que no suelen ser de gran importancia.

Citalopram

Al igual que la fluvoxamina, el citalopram es uno de los inhibidores selectivos menos estudiado, además su eficacia no ha sido evaluada todavía frente a un grupo control. Sin embargo, son varios los estudios de un solo grupo⁵¹⁻⁵⁴ o de comparación de dos fármacos⁵⁵ realizados al respecto que han arrojado resultados prometedores acerca de su seguridad y eficacia. Los resultados muestran la existencia de mejoras significativas en los sujetos una vez recibido el tratamiento, lo que significa que este fármaco se muestra como una alternativa prometedora, a la espera de comparar su eficacia con la aportada por un grupo de control placebo. Los efectos adversos han resultado tolerables en los estudios realizados hasta el momento.

Otras estrategias farmacológicas

Tras haber fracasado los tratamientos de primera elección (ausencia de respuesta clínica o respuesta parcial valorada generalmente mediante una escala de gravedad o intensidad de los síntomas obsesivo-compulsivos o escalas de impresión clínica -por ejemplo, *Clinical Global Impression*) se considera el uso de otras estrategias farmacológicas, tales como potenciación del fármaco ISRS y las monoterapias de tercera línea. Los fármacos que se han añadido más frecuentemente para potenciar el efecto de los ISRS son los antidepresivos tricíclicos -clomipramina-^{56,57} y los antipsicóticos atípicos -risperidona, aripiprazol-.⁵⁸⁻⁶⁰ También se han empleado ansiolíticos -buspirona-.⁶¹ Todos ellos arrojan mejoras en los pacientes.

En cuanto a las monoterapias de tercera línea hemos de indicar que éstas deben ser consideradas cuando tanto las terapias de primera elección como las estrategias de potenciación se han mostrado ineficaces. Uno de los fármacos utilizados ha sido la ziprasidona, un antipsicótico atípico⁶², aunque también se han probado otras terapias como el intercambio plasmático^{63,64} o la administración de antagonistas del glutamato⁶⁵.

Combinación tratamiento farmacológico y TCC

Los estudios que combinan terapia psicológica y tratamiento farmacológico son pocos. El objetivo de los mismos ha sido observar si los niños/adolescentes mejoraban al introducir la TCC junto a medicación⁶⁶⁻⁷¹ - ISRS o clomipramina-. Una de las combinaciones que más soporte presenta es la de TCC junto a sertralina que se ha mostrado significativamente superior a la terapia farmacológica y a la TCC en solitario.⁴¹ Recientemente, un estudio complementario del anterior⁶⁸ ha comparado los resultados de añadir la TCC al tratamiento farmacológico (ISRS) concluyendo que los chicos tratados mediante combinación TCC completa y medicación alcanzaron las mayores reducciones en la sintomatología obsesiva. Más novedosa, es la adición de la D-cicloserina a la TCC, llevada a cabo por Storch et al.⁷² en un ensayo reciente, donde se obtuvieron resultados muy prometedores.

CONCLUSIONES

La evidencia experimental en el campo farmacológico cuenta con gran apoyo empírico, habiéndose llevado a cabo estudios controlados en la mayoría de estos fármacos, mostrando un nivel de eficacia adecuado para reducir las manifestaciones obsesivo-compulsivas en niños/adolescentes. Los ISRS constituyen la primera elección ya que, aunque presentan efectos menos potentes que la clomipramina, muestran un mayor grado de seguridad y tolerabilidad, no presentando el efecto cardio-tóxico de los antidepressivos clásicos.^{17,25,33,34,49}

Además de este alto nivel de tolerancia, también se dispone de evidencia acerca de sus efectos beneficiosos sobre desordenes que con frecuencia se asocian al TOC.^{27,30,35} Uno de los inconvenientes es que el porcentaje de recaída es elevado cuando se suspende la toma del fármaco.

En cuanto a la eficacia diferencial de los ISRS, se observa la falta de estudios de comparación entre los distintos fármacos ya que tan sólo contamos con un estudio de comparación entre fluoxetina y citalopram.⁵⁵ No se han encontrado diferencias en cuanto a la velocidad de actuación, ya que niños/adolescentes tratados con fluvoxamina comenzaron a responder entre la cuarta y la sexta semana,⁴⁸ al igual que los tratados con sertralina, que mejoraron a partir de la cuarta semana.⁴⁰ Por último, estudios realizados con paroxetina informaron de mejorías entre la cuarta y de la sexta semana.^{44,45} Son pocos los estudios realizados de seguimiento a medio o largo plazo, hallando uno sobre clomipramina,²¹

dos sobre fluoxetina,^{27,29} dos sobre sertralina,^{39,73} uno sobre fluvoxamina⁵⁰ y uno sobre citalopram,⁵³ observando que el mantenimiento del fármaco mejora los síntomas obsesivo-compulsivos. El único fármaco utilizado en niños preescolares ha sido la fluoxetina a dosis bajas, produciendo mejoras significativas.

Los estudios sobre estrategias de potenciación y monoterapias de tercera línea en población pediátrica son en su mayoría de diseños abiertos y series de casos, por lo que falta todavía investigación y utilización de diseños controlados para determinar la eficacia de este grupo de terapias.

En cuanto a la combinación de terapia farmacológica y TCC, los estudios experimentales informan de resultados más eficaces que las dos intervenciones aisladas. No obstante, debido a que son muy pocos los estudios realizados no se puede llegar a conclusiones definitivas, aunque quizás pudiera resultar una de las estrategias futuras.

Finalmente, recordar que algunos de los estudios muestran importantes limitaciones metodológicas (por ejemplo, falta de grupo de control, utilización de diferentes criterios de selección de los participantes, tamaños muestrales pequeños, ausencia de datos de seguimiento, etc.) que impiden valorar con exactitud los beneficios de algunas de las intervenciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Canals J, Doménech E, Carbajo G, Blade J. Prevalence of DSM-III-R and ICD-10 psychiatric disorders in a Spanish population of 18-year-olds. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997;96:287-94.
3. Piacentini J, Bergman RL, Keller M, McCracken J. Functional impairment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2003;13:61-9.
4. Toro J. Trastornos obsesivos en la infancia y la adolescencia. En: Vallejo J, Berrios GE, eds. *Estados obsesivos*. Barcelona: Masson, 2006; p.433-59.
5. Storch EA, Björgvinsson T, Riemann B, Lewin AB, Morales MJ, Murphy TK. Factors associated with poor response in cognitive-behavioral therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *Bulletin of the Menninger Clinic*. 2010;74:167-85.
6. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160:1919-28.
7. Watson HJ, Rees CS. Meta-analysis of randomized, controlled treatment trials for pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2008;49:489-98.
8. Gentile S. Efficacy of Antidepressant Medications in Children and Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Appraisal. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011;31:625-32.
9. Mancuso E, Faro A, Joshi G, Geller DA. Treatment of Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder: A Review. *Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology*. 2010;20:299-308.

10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1980.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a Edition revised. Washington DC: American Psychiatric Association, 2002.
13. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico, 9^a ed. Madrid: Meditor, 1978.
14. Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico, 10^a ed. Madrid: Meditor, 1992.
15. Fernández-Córdoba E, López-Ibor J. Monochlorimipramina in mental patients resisting other forms of treatment. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*. 1967;26:119-47.
16. Ulloa RE, Nicolini H, Ávila M, Fernández-Guasti A. Age onset subtypes of obsessive compulsive disorder: Differences in clinical response to treatment with clomipramine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2007;17:85-96.
17. Flament MF, Rapoport JL, Kilts CA. Controlled trial of clomipramine in childhood obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology Bulletin*. 1985;21:150-2.
18. de Veugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, Cantwell D, Fontaine R, Greist JH, et al. Clomipramine hydrochloride in childhood obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1992;31:45-9.
19. de Haan E, Hoogduin K, Buitelaar J, Keijsers G. Behavior therapy versus clomipramine for treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1998;37:1022-9.
20. Leonard HL, Swedo S, Rapoport JL, Coffey M, Cheslow D. Treatment of childhood obsessive compulsive disorder with clomipramine and desmethylimipramine: a double-blind crossover comparison. *Psychopharmacology Bulletin*. 1988;24:93-5.
21. Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL. Treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*. 1989;46:1088-92.
22. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Cheslow DL, Hamburger SD, et al. A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1991;48:922-7.
23. Rapoport JL, Elkins R, Mikkelsen E. Clinical controlled trial of chlorimipramine in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology Bulletin*. 1989;16:61-3.
24. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Hamburger SD, Bartko JJ, et al. A 2 to 7 years follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50:429-39.
25. Riddle MA, Scahill L, King RA, Hardin MT, Anderson GM, Ort SI, et al. Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1992;31:1062-9.
26. Baysal ZB, Ünal F. Fluoxetine treatment of children and adolescents with obsessive compulsive disorders: an open label trial. *European Neuropsychopharmacology*. 1996;6:54.
27. Como PG, Kurlan R. An open-label trial of fluoxetine for obsessive-compulsive disorder in Gilles de la Tourette's syndrome. *American Academy of Neurology*. 1991;41:872.
28. Liebowitz MR, Hollander E, Fairbanks J, Campeas R. Fluoxetine for adolescents with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1990;147:370-1.
29. Geller DA, Biederman J, Reed ED, Spencer T, Wilens TE. Similarities in response to fluoxetine in the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1995;34:36-44.
30. Riddle MA, Hardin MT, King R, Scahill L, Woolston JL. Fluoxetine treatment of children and adolescents with Tourette's and obsessive compulsive disorders: preliminary clinical experience. *Journal American Academy Child and Adolescent Psychiatry*. 1990;29:45-8.
31. Semerci ZB, Unal F. An open trial and discontinuation study of fluoxetine in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2001;43:323-8.
32. Vertucci P, Bove RM, Scuccimarra G. Fluoxetine for treatment of obsessive compulsive disorders in adolescents. Preliminary data of an open study. *European Neuropsychopharmacology*. 1995;372-3.
33. Geller DA, Hoog S, Heiligenstein J, Ricardi R, Tamura R, Kluszynski S, et al. Fluoxetine Pediatric OCD Study Team. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo control trial. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40:773-9.
34. Liebowitz M, Turner S, Piacentini J, Beidel D, Clarvit S, Davies SO, et al. Fluoxetine in children and adolescents with OCD: a placebo controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002;41:1431-8.
35. Kurlan R, Como P, Deeley C, McDermott M, McDermott M. A pilot controlled study of fluoxetine for obsessive-compulsive symptoms in children with Tourette's syndrome. *Clinical Neuropharmacology*. 1993;16:167-72.
36. Coskun M, Zoroglu S. Efficacy and safety of fluoxetine in preschool children with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2009;19:297-300.
37. Ercan ES, Kandulu R, Ardic UA. Preschool children with obsessive-compulsive disorder and fluoxetine treatment. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2012;21:169-72.
38. Alderman J, Wolkow R, Fogel IM. Drug Concentration Monitoring with Tolerability and Efficacy Assessments during Open-Label, Long-Term Sertraline Treatment of Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2006;16:117-29.
39. Rodríguez-Ramos P, Mardomingo-Sanz MJ. Response to sertraline in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*. 1998;26:17-21.
40. March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: A multicenter randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 1998;280:1752-6.
41. Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: The pediatric OCD treatment study (POTS) randomised controlled trial. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2004;292:1969-76.
42. Ramos-Asbahr F, Castillo AR, Ito LM, Latorre MRDO, Moreira MN, Lotufo-Neto F. Group cognitive-behavioral therapy versus sertraline for the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005;44:1128-36.

43. Alderman J, Wolkow R, Chung M, Johnston HF. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1998;37:386-94.
44. Diler RS, Avci A. Open-label trial of paroxetine in children with obsessive-compulsive disorder. *Current Therapeutic Research*. 2000;61:706-19.
45. Rosenberg DR, Stewart CM, Fitzgerald KD, Tawile V, Carroll E. Paroxetine open-label treatment of pediatric outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Journal American Academic Child Adolescent Psychiatry*. 1999;38:1180-5.
46. Geller DA, Wagner K, Emslie G, Murphy T, Carpenter DJ, Wetherhold E, et al. Paroxetine treatment y children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004;43:1387-96.
47. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Farrell C, Wagner KD, et al. Impact of comorbidity on treatment response to paroxetine in pediatric obsessive-compulsive disorder: is the use of exclusion criteria empirically supported in randomized clinical trials? *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2003;13:S19-S29.
48. Apter A, Ratzoni G, King RA, Weizman A, Iancu I, Binder M, et al. Fluoxetine open-label treatment of adolescent inpatient with obsessive-compulsive disorder or depression. *Journal American Academic Child and Adolescent Psychiatry*. 1994;33:342-8.
49. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, Claghorn JL, Gaffney G, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40:222-9.
50. Walkup J, Reeve E, Yaryura-Tobias J, Wong L, Claghorn J, Gaffney G, et al. Fluvoxamine in childhood OCD: long-term treatment. *Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 1999:S307.
51. Mukaddes N, Abali O, Kaynak N. Citalopram treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. A preliminary report. *Psychiatry Clinic and Neurosciences*. 2003;57:405-8.
52. Thomsen PH. Child and adolescent obsessive-compulsive disorder treated with citalopram: Findings from an open trial of 23 cases. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1997;7:157-66.
53. Thomsen PH, Ebbesen C, Persson C. Long-term experience with citalopram in the treatment of adolescent OCD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40:895-902.
54. Toros F, Tataroglu C, Diler RS. The effectiveness and tolerability of citalopram in a Turkish sample of children with obsessive compulsive disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2002;12:134-41.
55. Alaghand-Rad J, Hakimshoostary M. A randomized controlled clinical trial of citalopram versus fluoxetine in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD). *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2009;18:131-5.
56. Figueroa Y, Rosenberg DR, Birmaher B, Keshavan MS. Combination treatment with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1998;8:61-7.
57. Simeon JG, Thatté S, Wiggins D. Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacology Bulletin*. 1990;26:285-90.
58. Fitzgerald KD, Stewart CM, Tawile V, Rosenberg DR. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1999;9:115-23.
59. Thomsen PH. Risperidone Augmentation in the Treatment of Severe Adolescent OCD in SSRI-refractory Cases: A Case-series. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2004;16:201-7.
60. Masi G, Pfanner C, Millepiedi S, Berloffia S. Aripiprazole augmentation in 39 adolescents with medication-resistant obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010;30:688-93.
61. Thomsen PH, Mikkelsen HU. The addition of buspirone to SSRI in the treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder. A study of six cases. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 1999; 8:143-8.
62. Yeghiyan M, Israelyan N, Tosalakyan M. Ziprasidone among adolescents with overlapping OCD and Tourette s syndrome (pilot study). *Annals of General Psychiatry*. 2008;7:S30.
63. Nicolson R, Swedo SE, Lenane M, Bedwell J, Wudarsky M, Gochman P, et al. An Open Trial of Plasma Exchange in Childhood-Onset Obsessive-Compulsive Disorder Without Poststreptococcal Exacerbations. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000;39:1313-5.
64. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *The Lancet*. 1999;354:1153-8.
65. Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2007;17:761-7.
66. Bjorgvinsson T, Wetterneck CT, Powell DM, Chasson GS, Webb SA, Hart J, et al. Treatment outcome for adolescent obsessive-compulsive disorder in a specialized hospital setting. *Journal of Psychiatric Practice*. 2008;14:137-45.
67. Lázaro L, Caldú X, Junqué C, Bargalló N, Andrés S, Morer A, et al. Cerebral activation in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: A functional MRI study. *Journal of Psychiatric Research*. 2008;42:1051-9.
68. Franklin ME, Sapyta J, Freeman JB, Khanna M, Compton S, Almirall D, et al. Cognitive Behavior Therapy Augmentation of Pharmacotherapy in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. The Pediatric OCD Treatment Study II (POTS II) Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;306:1224-32.
69. Neziroglu F, Yaryura-Tobias JA, Walz J, Mckay D. The effect of fluvoxamine and behavior therapy on children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2000;10:295-306.
70. Wever C, Rey JM. Juvenile obsessive-compulsive disorder Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 1997;31:105-13.
71. Williams TI, Allsopp M. Obsessional compulsive disorder in adolescent populations: Experiences of offering a combined Pharmacological-Psychological approach. *Child and Adolescent Mental Health*. 1999;4:162-9.
72. Storch EA, Murphy TK, Goodman WK, Geffken GR, Lewin AB, Henin A, et al. A Preliminary Study of D-Cycloserine Augmentation of Cognitive-Behavioral Therapy in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*. 2010;68:1073-6.
73. Cook EH, Wagner KD, March JS, Biederman J, Landau P, Wolkow R, et al. Long-term sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40:1175-81.