

Fobia social: perspectivas de diagnóstico, neurobiológicas y de tratamiento

Dr. Johan Antonie den Boer y Dra. Irene Maria van Vliet

RESUMEN

¿Se puede tratar la fobia social con antidepressivos en conjunto con psicoterapia? La fobia social, si bien desatendida en el pasado, ha recibido considerable atención por parte de los médicos clínicos e investigadores durante la década pasada. Aunque se considera normal cierto grado de ansiedad anticipatoria en ocasiones específicas, tal como dar un discurso, algunos individuos tienen un temor excesivo de aquellas situaciones en las que están bajo escrutinio y creen que su desempeño les producirá una situación embarazosa o humillante. Esto lleva con frecuencia a evitar de forma deliberada este tipo de situaciones. La fobia social es común, con una prevalencia de por vida de 2% a 5%, aunque probablemente esté subreportada. El diagnóstico de la fobia social se apoya en la historia del paciente junto con la aplicación de los criterios del *Manual Estadístico y de Diagnóstico de Trastornos Mentales, Cuarta Edición (DSM-IV)*.

La investigación sobre la neurobiología de la fobia social sugiere una disfunción de los receptores postsinápticos de serotonina y una hipersensibilidad a la cafeína, CO₂ y pentagastrina. Varios estudios sugieren una asociación de la fobia social con una transmisión subnormal en el sistema de la dopamina. Ultrasonidos neurales sugieren una disfunción en el transportador presináptico de dopamina del cuerpo estriado.

Aún se tienen que establecer directrices claras para el manejo de la fobia social, incluyendo farmacoterapia y psicoterapia. A futuro, aunque la terapia cognitiva conductual también puede ser de ayuda, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son los más prometedores.

Fobia social: perspectivas diagnósticas, neurobiológicas e de tratamiento

RESUMO

A fobia social pode ser tratada com antidepressivos em conjunto com a psicoterapia? A fobia social, embora ignorada no passado, recebeu considerável atenção dos médicos e pesquisadores durante a última década. Ainda que um certo grau de antecipação ansiosa seja considerado normal em ocasiões específicas, como por exemplo, ao fazer um discurso, alguns indivíduos têm um medo excessivo dessas situações nas quais tornam-se alvo da atenção geral, e acreditam que seu desempenho lhes trará vergonha ou humilhação. Esse sentimento leva, com frequência, à fuga deliberada desse tipo de situação. A fobia social é comum e tem prevalência de 2% a 5%, considerando-se toda a vida dos indivíduos, mas provavelmente muitos dos casos não são relatados. O diagnóstico de fobia social é auxiliado pela análise da história do paciente e pela aplicação dos critérios do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV)*.

A pesquisa sobre a neurobiologia da fobia social sugere uma disfuncção dos receptores pós-sinápticos de serotonina e hipersensibilidade ao estímulo com cafeína, CO₂ e pentagastrina. Vários estudos sugerem uma associação da fobia social com a transmissão subnormal no sistema dopamina. Os estudos com neuroimagens sugerem uma disfuncção do transportador de dopamina pré-sináptica do corpo estriado.

Já foram estabelecidas diretrizes claras para o tratamento da fobia social, que incluem a farmacoterapia e a psicoterapia. Os inibidores da recaptura seletiva de serotonina são os mais promissores para o futuro, e a terapia cognitivo-comportamental também pode ser benéfica.

Social phobia: diagnostic, neurobiologic, and treatment perspectives

ABSTRACT

Can social phobia be treated with antidepressants in addition to psychotherapy? Social phobia, while neglected in the past, has received considerable attention from clinicians and researchers during the last decade. Although a certain degree of anticipatory anxiety is considered normal on specific occasions, such as giving a speech, some individuals have an excessive fear of such situations where they are under scrutiny, and believe that their performance will cause them embarrassment or humiliation. This frequently leads to deliberate avoidance of these types of situations. Social phobia is common, with a lifetime prevalence of 2% to 5%, but is probably underreported. Diagnosis of social phobia is aided by the patient's history together with the application of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*, criteria.

Research into the neurobiology of social phobia suggests a dysfunction of postsynaptic serotonin receptors and a hypersensitivity to challenge with caffeine, CO₂, and pentagastrin. Several studies suggest an association of social phobia with subnormal transmission in the dopamine system. Neuroimaging studies suggest a dysfunction of the striatal presynaptic dopamine transporter.

Clear guidelines for the management of social phobia, including both pharmacotherapy and psychotherapy, have yet to be established. Selective serotonin reuptake inhibitors show the most promise for the future, while cognitive-behavioral therapy may also be helpful.

Introducción

La mayoría de las personas admiten reconocer un elemento de ansiedad anticipatoria en ocasiones específicas cuando están bajo escrutinio público, tal como antes de dar un discurso o tocar un instrumento musical; a esto se le ha denominado incomodidad social normal.¹ Sin embargo, la fobia social es el temor excesivo que acoge a algunas personas respecto a que su desempeño o interacción social será vista como inadecuada, hasta el punto de causarles situaciones embarazosas o humillantes. Estas personas experimentan angustia excesiva en las situaciones sociales a las que les temen o las evitan del todo.

La fobia social es un trastorno común, no obstante es uno de los menos investigados y menos entendidos.² La presencia de la fobia social, en particular en aquellos con una condición comórbida, deteriora gravemente las relaciones, nivel escolar y situación socioeconómica, y por lo tanto requiere reconocimiento y tratamiento temprano. Este trabajo revisa el estado actual de las investigaciones sobre la epidemiología, diagnóstico, neurobiología y tratamiento de esta condición prevalente y debilitante.

Epidemiología

Una revisión de estudios epidemiológicos encontró que la prevalencia de por vida de la fobia social en adultos fue de 2% a 5%³ con una proporción mujer-hombre de 2.5:1.2. Sin embargo, se ha reportado un amplio rango en la tasa de prevalencia de por vida, desde 0.4% en un poblado rural en Taiwán⁴ hasta 16% en un estudio epidemiológico conducido por Basle.⁵ Las diferencias entre la selección del paciente, rango de edad, cultura y metodología del estudio pueden explicar algo de la gran variación que se observa. Ambos estudios, los cuales encontraron las tasas más altas en adultos,⁶ utilizaron los criterios del *Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (Entrevista de Diagnóstico Internacional Compuesta)* y del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Estadístico y de Diagnóstico de Trastornos Mentales), Tercera Edición Revisada (DSM-III-R)*.⁷ Cuando se aplicaron los criterios de la *International Classification of Diseases (Clasificación Internacional*

de Enfermedades), Décima Versión (*ICD-10*) en el estudio de Basle,⁵ 9.6% de los sujetos fueron diagnosticados con fobia social en comparación con el 16% obtenido utilizando los criterios del *DSM-III-R*, lo que sugiere que los criterios del *DSM-III-R* fueron más sensibles.³ Se desconoce la razón por la cual las tasas de prevalencia fueron menores en los estudios conducidos en el Sudeste Asiático (0.4%–0.6%), pero esto podría reflejar una diferencia cultural.^{4,8}

Fobia social en niños y adolescentes

Por lo general, la aparición de la fobia social se presenta durante la niñez (edad media: 10–13 años), con un periodo de riesgo alto en la pubertad.⁹ La aparición puede seguir en forma abrupta después de una experiencia traumatizante o humillante, o puede ser incidiosa.^{9,10} En los pocos estudios que han investigado la prevalencia de fobia social en niños y adolescentes, la tasa de prevalencia fue del 1%.³ En otro estudio, la prevalencia de por vida de fobia simple y fobia social en adultos jóvenes (edad media: 18 años) fue 23%, y sólo aproximadamente la mitad cumplían únicamente los criterios para fobia social.¹⁰ Este estudio no encontró diferencia de sexo en la prevalencia. Ya que la fobia social es más común en personas jóvenes, la

inclusión de sujetos más jóvenes—esto es, de edades entre 15–54 años en el Estudio Nacional de Comorbilidad⁶ y entre 18–65 años en el estudio de Basle⁵—puede haber incrementado la tasa de prevalencia encontrada en estos estudios.

Reconocimiento

Un estudio reciente exploró la conciencia, conocimiento y percepción del trastorno de ansiedad social, así como prácticas terapéuticas actuales entre médicos de cuidados primarios y psiquiatras en Europa y los Estados Unidos.¹¹ La mayoría de los psiquiatras y más de la mitad de los médicos de cuidados primarios estudiados declararon estar conscientes del trastorno de ansiedad social y ser capaces de reconocer los síntomas en sus pacientes. Sin embargo, la administración subsecuente de la sección de fobia social del cuestionario de la *Minientrevista Neurosiquiátrica Internacional* a pacientes que se habían presentado con otros diagnósticos psiquiátricos, pero que no se les había diagnosticado con trastorno de ansiedad social, reveló que casi 25% cumplían los criterios de selección para trastorno de ansiedad social. Los médicos han identificado el temor a situaciones sociales como síntoma principal sólo en 50% de estos pacientes, sugiriendo que el reconoci-

Tabla 1

Criterios para el diagnóstico diferencial de fobia social, abreviado del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (Manual Estadístico y de Diagnóstico de Trastornos Mentales), Cuarta Edición*

- A. Temor marcado y persistente de una o más situaciones sociales o de comportamiento en la cual el paciente queda expuesto a extraños o al posible escrutinio de los demás. El individuo teme que él o ella actuará de una manera humillante o embarazosa.
Nota: en niños, debe existir la capacidad de interacción social adecuada a la edad con personas familiares; la ansiedad debe presentarse en ambientes con compañeros, no sólo con adultos.
- B. La exposición a la situación social temida provoca de manera invariable, y casi siempre, ansiedad en forma de un ataque de pánico relacionado con la situación. Nota: en niños, la ansiedad puede expresarse mediante llanto, berrinches, parálisis o negación a situaciones sociales con personas no familiares.
- C. El paciente ha mentalizado que el temor es excesivo e irrazonable. Nota: esta característica puede estar ausente en niños.
- D. El paciente evita la situación temida, o bien la sobrelleva con ansiedad o angustia intensa.
- E. La anticipación ansiosa o angustia en las situaciones temidas, o el evitarlas por completo, interfiere en forma significativa con la rutina y actividades diarias (ocupacionales o sociales) o hay una angustia marcada acerca de sentir la fobia.
- F. En individuos menores de 18 años, la duración es de al menos 6 meses.
- G. El temor o la evasión no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, abuso de drogas o medicamentos), una condición médica general u otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno de pánico con o sin agorafobia, trastorno de ansiedad por separación, trastorno dismórfico corporal, trastorno penetrante del desarrollo o trastorno de personalidad esquizoide).
- H. Si existe una condición médica general u otro trastorno mental, el criterio de temor (A, arriba) no está relacionado con ella (por ejemplo, con un temor a tartamudear, temblores por enfermedad de Parkinson o un trastorno anormal de alimentación).

Especifique si es generalizada (si el temor incluye la mayoría de las situaciones sociales) y considere un diagnóstico adicional para trastorno de personalidad elusiva.

den Boer JA, van Vliet IM. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 1. Num 1. 2001.

miento del médico del trastorno de ansiedad social permanece por debajo del óptimo.

La prevalencia de la fobia social puede ser subestimada por los médicos generales debido a que, por su propia naturaleza, los pacientes se sienten inhibidos para la interacción social y son por lo tanto renuentes a consultar a su médico familiar. Esto incrementa el riesgo de desarrollo de condiciones comórbidas. Más aún, muchos pacientes se presentan con su condición comórbida como el trastorno primario, y como consecuencia, los médicos generales pueden pasar por alto los males de la ansiedad social. Aproximadamente, 80% de los pacientes con fobia social de muestras de una comunidad cumplieron los criterios de diagnóstico de una condición comórbida¹² (ansiedad o depresión frecuente) y la condición comórbida fue precedida por fobia social en 77% de los casos.¹³

Definición y diagnóstico de la fobia social

Se pueden utilizar los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Estadístico y de Diagnóstico de Trastornos Mentales), Cuarta Edición (DSM-IV)*,¹⁴ y del *ICD-10* para definir la fobia social. Ambos criterios establecen que la fobia social es un trastorno diferente que involucra un marcado temor o ansiedad a comportarse de una manera embarazosa o humillante frente a otras personas, lo cual conduce a evitar las situaciones que estimulan este temor.^{3,9} Los criterios del *DSM-IV* permiten un diagnóstico diferencial de la fobia social con base principalmente en la historia del paciente (Tabla 1).

La fobia social y la agorafobia tienen una característica en común; a saber, evitar situaciones sociales específicas, pero con un cuestionamiento cuidadoso tal como, "¿Puedes ir a un centro comercial atestado sin hablar con alguien?", ayudan a definir el diagnóstico. El paciente con fobia social responderá en forma afirmativa a esta pregunta, mientras que el paciente con agorafobia responderá en forma negativa y sentirá temor de estar desamparado o forzado a tomar una salida rápida y embarazosa.^{2,9}

Otras condiciones que deben distinguirse separadas de la fobia social son trastorno de pánico, ansiedad por sep-

aración (en niños) y depresión atípica (en la Tabla 2 se listan las características distintivas). Aunque los diagnósticos de la fobia social y el trastorno de personalidad elusiva (TPE) presentan fuentes históricas diferentes, la diferencia entre estas condiciones se ha vuelto indistinta con la introducción de los criterios del *DSM-III-R*. Schneier y colaboradores¹⁵ encontraron que la mayoría de los pacientes (89%) con fobia social generalizada fueron diagnosticados de igual forma con TPE. Esta ocurrencia conjunta de fobia social con TPE puede indicar una forma más severa de fobia social.¹⁶

Características clínicas

La fobia social puede reconocerse como una condición inhabilitante que requiere tratamiento.¹⁷ El evitar situaciones sociales cotidianas por pacientes con fobia social puede causar una perturbación considerable en el trabajo, relaciones y funcionamiento normal de los pacientes.^{3,9,13} Muchos pacientes con fobia social son solteros, divorciados o separados.¹⁸ Además, pueden presentar un nivel escolar menor y una condición socioeconómica menor. En un estudio epidemiológico, más del 50% de los pacientes con fobia social no habían terminado la educación secundaria, más del 70% estaban en los dos cuartiles inferiores en términos de condición socioeconómica, y aproximadamente el 22% recibía pagos de la beneficencia, sugiriendo que eran incapaces de trabajar.¹³ En un estudio retrospectivo reciente con base en registros médicos se encontró que a) existía un gran retraso entre la aparición de los males de la fobia social

(media 17 años) y la búsqueda de tratamiento (media 32 años), y b) los hombres con un nivel escolar alto buscaban más ayuda.¹⁹ El nivel de inhabilidad funcional de los pacientes con fobia social impone una carga económica a la sociedad, no sólo por la dependencia económica y falta de productividad del paciente, sino también por el incremento en el riesgo de intentos de suicidio, en particular si existe un trastorno comórbido.¹³ Se reconocen dos subtipos diferentes de fobia social: no generalizada y generalizada. La fobia social no generalizada involucra una o dos situaciones sociales o de desempeño, tal como hablar en público, mientras que los individuos con fobia social generalizada temen a una gran variedad de situaciones sociales y de desempeño.²⁰ Los eventos que provocan ansiedad más frecuentemente son conversar o hablar en grupos sociales pequeños, hablar con extraños o conocer gente nueva y comer en lugares públicos. Los síntomas experimentados por pacientes con fobia social cuando anticipan o son puestos en una situación social de angustia corresponden a los de una respuesta al temor (es decir, palpitaciones, temblores y sudoración).²¹

Etiología

Características neurobiológicas

Se han utilizado varios modelos para estudiar la neurobiología de la fobia social, incluyendo la evaluación de la función neurotransmisora central, respuesta al desafío químico, función neuroendocrina y ultrasonido neural.²²⁻²⁵ Sin embargo, todos estos estudios contaron con un número limitado de pacientes y no hay, todavía,

Tabla 2

Características que distinguen a la fobia social de otros trastornos

Trastorno	Característica
Fobia Social	Temor o evitar situaciones sociales o públicas.
Agorafobia	Temor a ser atrapado en una situación (la cual puede no ser social) en la cual el escape es difícil o embarazoso.
Trastorno de pánico	Los ataques se presentan en todo momento y en cualquier situación.
Ansiedad por separación (niños)	Temor a ser separados de un padre o guardián, pero "cómodo" socialmente en el hogar.
Depresión atípica	La "parálisis derivada" de esta condición está fuera de rango típico de síntomas de la fobia social.
Trastorno de personalidad elusiva	Incluye una falta de adecuación o torpeza en un contexto social (el paciente puede carecer inclusive de habilidades sociales simples).

den Boer JA, van Vliet IM. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol 1. Num 1. 2001.

una disfunción biológica claramente definida en pacientes con fobia social.

Función serotoninérgica

La efectividad de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en el tratamiento de pacientes con fobia social indica que la función serotoninérgica representa un papel en la etiología de esta fobia. La benzodiazepina clonazepam también ha mostrado eficacia en su tratamiento,²⁶ y pudiera estar mediada por su efecto sobre la utilización de 5-HT en el cerebro.²⁷ Sin embargo, no hay evidencia de la eficacia de otras benzodiazepinas en pacientes con fobia social.²⁶ El agonista específico 5-HT_{1A}, buspirona,²⁹ y el ondansetrón, un antagonista 5-HT₃,³⁰ no han demostrado eficacia en pacientes con fobia social.

El papel de la función serotoninérgica en la etiología de la fobia social ha sido estudiado de igual manera utilizando herramientas farmacológicas. La fenfluramina, un agente liberador de serotonina, produjo un aumento significativamente mayor de cortisol en pacientes con fobia social en comparación con los sujetos control, pero no tuvo efecto sobre la prolactina en pacientes o controles.³¹ Los hallazgos de este pequeño estudio fueron interpretados como evidencia de hipersensibilidad de los receptores 5-HT₂ postsinápticos asociada con la respuesta ansiogénica en pacientes con fobia social, pero el 5-HT₁ normal fue responsable por la respuesta a la prolactina. Por otra parte, se reportaron plaquetas de enlace de 3[H] paroxetina a la sangre como normales en pacientes con fobia social en comparación con pacientes con trastorno de pánico y controles saludables.³²

Función noradrenérgica y dopaminérgica

La respuesta al temor de la fobia social provoca síntomas que pudieran estar mediados de manera adrenérgica (por ejemplo, sudoración, palpitaciones, temblores). En consecuencia, Tancer y colaboradores³¹ evaluaron la disfunción de los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico en pacientes con fobia social. Se observó una respuesta mitigada de la hormona del crecimiento a la clonidina, un antagonista α_2 , pero no hubo cambio en la respuesta de la prolactina o de parpadeo a la levodopa en pacientes con fobia social en

comparación con sujetos normales. Esto indica que se presenta una perturbación en la función noradrenérgica, pero no en la dopaminérgica, en pacientes con fobia social. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para poder sugerir el involucramiento del sistema dopaminérgico en la etiología de la fobia social. Los trastornos de ansiedad presentan una tasa mayor en pacientes con enfermedad de Parkinson, lo cual puede deberse a los procesos neurobiológicos que acompañan a la enfermedad de Parkinson.³³ De manera adicional, un pequeño estudio de ultrasonido neural mostró que la densidad de los sitios de la recaptura de dopamina del cuerpo estriado era considerablemente menor en pacientes con fobia social en comparación con controles saludables.³⁴

Función neuroendocrina

A la fecha, los estudios neuroendócrinos no han mostrado un disfunción definitiva en los ejes hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal e hipotalámico-hipofisiario-tiroideo en individuos con fobia social.^{22,35}

Respuesta a provocación química

La administración de sustancias específicas para provocar experimentalmente síntomas de pánico o ansiedad es una técnica aceptada en la investigación de la ansiedad y fue revisada por Miner y Davidson.²² Sin embargo, la determinación del papel de estos agentes requiere más investigaciones. La adrenalina provocó un incremento en los niveles de catecolamina en pacientes con fobia social, pero no incrementó la ansiedad; no obstante, debido a que la adrenalina no penetra la barrera hematocefálica, estos resultados todavía están sujetos a interpretación. Si bien el lactato ha inducido ataques de pánico en pacientes con trastorno de pánico, no presenta efectos en individuos con fobia social. La cafeína ha inducido ataques de pánico en pacientes con trastorno de pánico y/o con fobia social. La inhalación de CO₂ al 5% produjo ataques de pánico en 12 de 31 pacientes (39%) con trastorno de pánico y agorafobia, pero no lo hizo en pacientes con fobia social. Sin embargo, una concentración mayor de CO₂ (35%) precipitó ataques de pánico en una proporción similar de pacientes con trastorno de pánico o fobia

social.³⁶ Asimismo, se ha mostrado que el pentapéptido pentagastrina, un análogo de la colecistoquinina-4, induce ataques de pánico en pacientes con fobia social^{29,30} así como en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo³⁷ y trastorno de pánico.³⁸ Por lo tanto, los pacientes con trastorno de pánico y fobia social presentan una sensibilidad común a la cafeína, CO₂ y pentagastrina, lo que sugiere una similitud biológica.

Ultrasonido Neuronal

La espectroscopia de resonancia magnética ha revelado que los pacientes con fobia social demostraron proporciones de señal a ruido de colina (Cho) y creatinina (Cr) significativamente menores en las áreas subcortical, talámica y caudal en comparación con controles de edad y sexo iguales.³⁹ El N-acetil-aspartato (NAA) y la proporción de NAA a otros metabolitos fue significativamente menor en las regiones cortical y subcortical en pacientes con fobia social. Además, los casos más graves de fobia social mostraron los niveles de actividad metabólica más bajos. Asimismo, un estudio reciente encontró que los pacientes con fobia social presentan amplitudes de NAA/Cho menores y amplitudes de Cho/Cr, mI/Cr y mI/NAA mayores en la materia gris cortical que los sujetos control.⁴⁰ Malizia y colaboradores (citado en Bell y colaboradores, 1999²⁵) llevaron al cabo un estudio de provocación de síntomas utilizando tomografía por emisión de positrones y encontraron que las áreas activadas sólo por la experiencia de la fobia social fueron la corteza prefrontal dorso-lateral derecha y la corteza parietal izquierda. Cabe señalar que estas áreas cerebrales están involucradas en la planeación de respuestas afectivas y en la conciencia de la posición corporal.

El ultrasonido neural ha sido utilizado recientemente para implicar una posible disfunción del sistema dopaminérgico en pacientes con fobia social. Tiihonen y colaboradores³⁴ demostraron, utilizando un b-CIT análogo de la cocaína marcado con 123I en tomografía computarizada por emisión de fotón, que las densidades de sitio de la recaptura de dopamina del cuerpo estriado son marcadamente menores en pacientes con fobia social que en sujetos control. Esto sugiere que los

inhibidores de la recaptura de dopamina o los inhibidores de la monoamina oxidasa-B podrían tener beneficios terapéuticos en pacientes con fobia social.

Historia del desarrollo

Las causas de la fobia social son diversas; involucran factores genéticos y del desarrollo, así como experiencias de la vida. Existe evidencia de estudios familiares acerca de que la tendencia a la fobia social puede ser hereditaria; los estudios familiares mostraron un incremento triple en las tasas de fobia social en los parientes de los pacientes.¹² Asimismo, estudios en gemelos indicaron que los factores genéticos compartidos explican una proporción substancial de la comorbilidad entre la fobia social y la depresión.¹²

Durante el desarrollo, el temor a extraños puede iniciarse tan temprano como la edad de 7 meses en los bebés, mientras que la ansiedad por separación puede afligir a niños pequeños.⁹ Se ha demostrado que los niños inhibidos conductualmente a los 21–31 meses de edad tienen un riesgo mayor de trastornos de ansiedad, fobias y trastornos de pánico durante su subsecuente niñez.⁴¹ La expectativa del escrutinio crítico tiene algo de base en el temperamento del individuo—niños inhibidos conductualmente pudieran pertenecer a una categoría de la población, en la cual nacen con un umbral menor para interesarse en estímulos inesperados o nuevos que no son asimilados con facilidad.⁴² La fobia social puede dispararse si esta “plantilla” fisiológica obtenida genéticamente se acopla con exposición crónica a una angustia ambiental en la vida temprana (por ejemplo, muerte o separación de un padre). Estas experiencias tempranas clave se mantienen en la sintomatología de la fobia social.⁴² En la vida adulta posterior, una situación de desempeño específica puede sensibilizar a una persona a la fobia social a la vez que desensibiliza a otra.⁹

Comorbilidad

La fobia social se asocia fuertemente, en poblaciones clínicas y comunitarias, con otros trastornos de ansiedad, abuso de sustancias y trastornos afectivos. En promedio, 80% de los pacientes con fobia social identificados en muestras comuni-

tarias cumplieron con los criterios de diagnóstico para otra condición de vida, demostrando que la comorbilidad tiende a ser la regla y no la excepción.¹² Los trastornos de ansiedad se asociaron con mayor frecuencia a la fobia social (50% de los sujetos), seguidos por el trastorno depresivo mayor (20%) y el abuso de alcohol (15%).¹² Estas cifras concuerdan con las de un análisis de cuatro sitios del Área de Acopio Epidemiológico de los Estados Unidos que involucró a 361 pacientes con fobia social diagnosticada conforme a los criterios del *DSM-III-R*.¹³

Los resultados del Estudio del Área de Acopio Epidemiológico de Duke²⁶ ilustran también el grado de comorbilidad en la comunidad. Un total de 3,801 sujetos de Carolina del Norte aceptaron participar en entrevistas estructuradas para evaluar las tasas, factores de riesgo y comorbilidad de la fobia social. La comorbilidad de la fobia social con la esquizofrenia, agorafobia y trastorno de pánico fue alta en este estudio. Quince por ciento de los pacientes con fobia social habían presentado en algún momento de sus vidas un episodio de depresión mayor, en comparación con 3% de los sujetos que no sufrían de fobia social.

Existe una necesidad de reconocimiento y tratamiento de la fobia social, y de preferencia antes de que se desarrolle una condición comórbida. La fobia social antecede al trastorno comórbido en 77% de los casos,¹³ indicando que la presencia de la fobia social predispone al paciente a un segundo trastorno psiquiátrico. Una vez que se presenta una condición comórbida, el paciente muestra mayor interés en buscar ayuda psiquiátrica, pero la fobia social en sí, puede ser más difícil de reconocer. En el estudio del Área de Acopio Epidemiológico, sólo 5.4% de los pacientes con fobia social no complicada habían buscado apoyo psiquiátrico en comparación con el 37.8% de aquellos con una condición comórbida. Sin embargo, ya que la fobia social por lo general está subdiagnosticada,⁴³ sólo se puede identificar y tratar la condición comórbida.

Opciones de tratamiento

La necesidad de tratamiento de la fobia social ha sido reconocida recientemente, por lo tanto, aun no se han definido las estrategias de tratamiento óptimas. Los ISRS parecen perfilarse

como el tratamiento farmacológico de elección, pero el papel del tratamiento psicoterapéutico y farmacológico combinado o en secuencia no es muy claro.⁴⁴ El tratamiento medicamentoso puede aliviar los síntomas de la fobia social, pero los patrones habituales del comportamiento elusivo pueden tardar más tiempo en responder; por tanto, una estrategia combinada sería más efectiva que el tratamiento por sí solo.⁴⁵

Modelos farmacoterapéuticos

El tratamiento farmacológico de la fobia social se estableció apenas la década pasada. La clase de medicamentos estudiada más recientemente es la de los ISRS, y para éstos existe creciente apoyo.⁴⁶ Otra clase de medicamentos investigados incluyen a los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), benzodiazepinas y bloqueadores- β .⁴⁷

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Un extenso estudio controlado doble ciego reportó recientemente una mejoría significativa en pacientes con fobia social a los que se les prescribió paroxetina en comparación con aquellos a los que se les administró un placebo.⁴⁸ Los datos de otros ISRS están limitados principalmente a reportes de casos y ensayos a pequeña escala. En la Tabla 3^{17,48-59} se muestran los resultados de estudios abiertos y doble ciego que dieron tratamiento de ISRS a pacientes con fobia social. Algunos ISRS, incluyendo a la paroxetina, proporcionan también un tratamiento efectivo y bien tolerado en casos de depresión⁶⁰ y trastorno de pánico,^{61,62} los cuales pueden ser, ambos, comórbidos con la fobia social.

Existe muy poca experiencia con antidepresivos de doble acción, como la venlafaxina, en el tratamiento de la fobia social. Un estudio abierto con 17 pacientes mostró efectos favorables de la venlafaxina.²⁹ La evidencia preliminar (un estudio abierto) también sugiere que el tratamiento de pacientes que no responden a los ISRS con venlafaxina los puede convertir en pacientes que sí responden a estos ISRS.⁶³

Agentes tricíclicos

Estudios publicados hace más de 20 años reportaron resultados positivos con la clomipramina en el tratamiento

de trastornos fóbicos.^{64,65} Sin embargo, dichos estudios fueron abiertos y la población de pacientes no estaba bien definida. Un pequeño estudio posterior encontró que la clomipramina mejoró algunos aspectos de la fobia social y agorafobia significativamente en comparación con el diazepam, pero una vez más, la población estaba mal definida.⁶⁶ Otro pequeño estudio reciente sobre la imipramina no apoyó la eficacia del medicamento como tratamiento para la fobia social.⁶⁷

Inhibidores de la Monoamina Oxidasa

Estudios controlados doble ciego han mostrado que los pacientes con fobia social responden mejor a la fenelzina (un IMAO irreversible) que al alprazolam,²⁸ atenolol⁶⁸ o placebo.^{28,68} Estudios anteriores sugieren también que la fenelzina fue más efectiva que el placebo, pero dichos estudios presentan problemas metodológicos que dificultan la interpretación de los resultados.⁶⁹ Sin embargo, el uso de la fenelzina es limitado debido a la potenciación del efecto

presionante de la tiramina que puede desencadenar crisis de hipertensión.

Se han obtenido resultados conflictivos con IMAO reversibles, tales como la brofaromina y moclobemida, los cuales no presentan el efecto presionante de la tiramina. La brofaromina al parecer mejoró significativamente los síntomas de la fobia social en comparación con el placebo,^{70,71} pero ya no está en desarrollo. De igual forma, la moclobemida fue significativamente más efectiva que el placebo después de 8 semanas de tratamiento en un pequeño estudio doble ciego⁷² y en un extenso estudio de 12 semanas (N=578) en pacientes con fobia social.⁷³ Sin embargo, un estudio controlado doble ciego de 12 semanas (N=583) posterior en pacientes con fobia social no mostró diferencias significativas entre la moclobemida y el placebo.⁷⁴

Benzodiazepinas

El clonazepam y el alprazolam han sido evaluados en unos cuantos estudios abiertos mostrando que son efectivos para la fobia social.⁷⁵ En ensayos

controlados pequeños, el clonazepam fue superior al placebo de forma significativa,⁷⁶ mientras que el alprazolam fue inferior a la fenelzina.²⁸ No obstante, la eficacia putativa de la fenelzina en la fobia social puede deberse al fuerte efecto sedante y no a la verdadera ansiolisis. Además, dado que el abuso de alcohol es una condición comórbida común en la fobia social, se deben evitar las benzodiazepinas debido al riesgo de sedación excesiva. Asimismo, el uso a largo plazo puede producir dependencia. En una revisión retrospectiva del uso de servicios y tratamientos médicos para trastornos de ansiedad en 100 pacientes (28 con fobia social), parece que las benzodiazepinas han sido sobreprescritas.⁷⁷

Bloqueadores-β

Los bloqueadores-β pueden aliviar la ansiedad como una consecuencia secundaria de la reducción de los síntomas autónomos (es decir, temblores, palpitaciones). Estos medicamentos han sido efectivos a corto plazo para el

Tabla 3
Resumen de efectos de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en pacientes con fobia social

Medicamento	Tipo de estudio	Número de pacientes	Desenlace	Referencia
Paroxetina	Doble ciego 12 semanas, controlado por placebo	187	En relación a la línea base, la paroxetina produjo en el estudio controlado mejorías significativamente mayores que el placebo en las puntuaciones totales ($P<0.001$) y puntuaciones de subescala ($P<0.001$) de la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz de punto terminal (LSAS), puntuaciones de la Escala de Angustia Social y de Ansiedad ($P<0.001$) y las puntuaciones del Inventario de Incapacidad de Sheehan ($P<0.05$). La proporción de pacientes que respondieron a la paroxetina (55%) fue significativamente mayor que con el placebo (24%; $P<0.001$).	Gergel y col. 1997. ⁴⁸
	Doble ciego 12 semanas, controlado por placebo	290	Reducción significativamente mayor en las puntuaciones de la LSAS en un estudio controlado dentro del grupo de paroxetina ($P<0.001$); mayor proporción de pacientes que respondieron en el grupo de la paroxetina medidos con la escala Clínica de Impresión Global (CGI) ($P<0.001$) en comparación con el placebo.	Baldwin y col., 1997. ⁴⁹
	Doble ciego 12 semanas, controlado por placebo	93	Mejoría significativa en los pacientes tratados con paroxetina en un estudio controlado según se midió con el CGI y la LSAS. No se encontraron diferencias respecto a efectos colaterales entre la paroxetina y el placebo.	Stein y col., 1999. ⁷⁹
	Estudio abierto 11 semanas	36	23/30 pacientes (77%) mejoraron "mucho" o "demasiado" en la escala del CGI. Las reducciones de la línea base a la semana 11 en la Escala de Fobia Social de Duke y la Escala de Fobia Social de Liebowitz fueron 36/20 ($P<0.0005$) y 75/37 ($P<0.0005$), respectivamente.	Stein y col., 1996. ¹⁷
	Estudio abierto 12 semanas	18	La paroxetina produjo una respuesta del 83% y se evaluó mediante una mejoría sintomática de moderada a marcada en la Escala de Fobia Social de Liebowitz.	Mancini y Ameringen, 1996. ⁵¹

Tabla continúa

tratamiento de la ansiedad por desempeño.^{47,78,79} Independientemente de un promisorio trabajo anterior con atenolol,⁸⁰ las investigaciones subsecuentes no han establecido una eficacia de los bloqueadores beta en la fobia social generalizada.⁴⁷

Alcohol

Muchos pacientes con fobia social utilizan alcohol para reducir la ansiedad antes de asistir a eventos sociales. Cabe mencionar, sin embargo, que existe una razón para dudar acerca del potencial ansiolítico del alcohol en la fobia social.⁸¹ Existe un riesgo añadido de sedación excesiva si el paciente está tomando una benzodiazepina, o bien, existe la posibilidad de una crisis de hipertensión con el uso concurrente de IMAO más antiguos. Para tales pacientes, los ISRS pueden ser el medicamento de primera elección.⁸²

Nuevos desarrollos

Pande y colaboradores⁸³ investigaron recientemente la eficacia de la gabapentina para la fobia social en un estudio controlado que incluyó a 69 pacientes. Se administró gabapentina en un esquema de dosis flexible variando entre 900 y 3,600 mg/día. Sesenta y dos por ciento de los pacientes respondieron, mientras que la respuesta al placebo fue de 51%. Están garantizados estudios posteriores con compuestos de referencia activa.

Modelos no farmacológicos

Los factores biológicos y psicológicos que subyacen a la fobia social pueden ser interdependientes. El reconocimiento de los temas psicodinámicos (sentimientos de pena, culpabilidad y ansiedad por separación) subyacentes a la ansiedad social de los pacientes puede ser una ayuda para diseñar el tratamiento.⁴² Una estrategia

de tratamiento integrada debe incluir terapia con medicamentos, técnicas conductuales y psicoterapia dinámica.⁸⁴

Se han sugerido algunas directrices de manejo que incluyen la identificación de la causa subyacente (para erradicar la causa de los síntomas), consignar el problema de la comorbilidad, proveer alivio sintomático antes de iniciar la terapia psicológica y pedir al paciente que acepte la condición como una enfermedad psiquiátrica (para promover el cumplimiento con el tratamiento medicamentoso).⁸⁴

Terapia cognitiva conductual

El tratamiento cognitivo conductual trata de ayudar a personas para que se sobrepongan a reacciones de ansiedad en situaciones sociales y de desempeño, así como para que alteren las creencias y respuestas que mantienen este comportamiento. Un tipo de tratamiento, la terapia de grupo cognitiva conductual (TGCC), se da en 12

Tabla 3 continuada

Resumen de efectos de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en pacientes con fobia social

Medicamento	Tipo de estudio	Número de pacientes	Desenlace	Referencia
Sertralina	Estudio abierto 6 semanas	24	Después de 4 a 6 semanas, la sertralina produjo mejorías significativas en comparación con la línea base ($P<0.05$) en la Breve Escala de Clasificación de Fobia Social de Davidson y las escalas Clínicas de Severidad y Cambio de Impresión Global. 58% respondieron al tratamiento.	Martins y col. 1994/95 ⁵²
	Estudio abierto 12 semanas	22	Dieciséis de veinte respondieron al tratamiento. Todas las medidas de ansiedad social, funcionamiento y depresión mejoraron de forma significativa en comparación con la línea base.	van Ameringen y col. 1994 ⁵³
	Al azar 20 semanas estudio cruzado doble ciego	12	Las puntuaciones en la LSAS mejoraron en forma significativa con sertralina ($P=0.001$) pero no con el placebo. Seis de doce mejoraron de forma moderada o marcada tomando sertralina en comparación con 1/12 que tomaron el placebo.	Katzelnick y col., 1995. ⁵⁴
	Estudio abierto 12 semanas	11	5 de 7 que completaron respondieron sustancialmente al tratamiento.	Munjack y col. 1994/95 ⁵⁵
Fluoxetina	Estudio abierto 12 semanas	13	10 pacientes presentaron una mejoría de moderada a marcada independiente de cambios en el Inventario de Depresión de Beck.	van Ameringen y col. 1993 ⁵⁶
Fluvoxamina	Estudio abierto	15	Mejoría significativa en todas las clasificaciones de fobia en 10 pacientes; 5 no pudieron completar el periodo de estudio debido a efectos colaterales.	DeVane y col., 1999 ⁵⁷
	Doble ciego 12 semanas, controlado por placebo 12 semanas de seguimiento	30	La fluvoxamina fue significativamente mejor que placebo en un estudio controlado en la lista de Síntomas 90 ($P<0.05$) y superior al placebo de seguimiento de 12 semanas en el aspecto de ansiedad social de la Escala de Fobia Social. Se observaron mejorías posteriores durante el periodo de seguimiento.	van Vliet y col. 1994 ⁵⁸
	Doble ciego 12 semanas controlado por placebo	92	Porcentaje significativamente mayor de pacientes que respondieron en el grupo de la fluvoxamina en un estudio controlado en todas las clasificaciones de fobia desde la semana 8 en adelante.	Stein y col., 1999 ⁵⁹

sesiones semanales, de 2 horas y media aproximadamente. Cuenta con seis elementos: explicación cognitiva conductual de la fobia social, ejercicios estructurados para reconocer pensamiento inadecuado, exposición a simulaciones de situaciones que provocan ansiedad, sesiones de reestructuración cognitiva para enseñar a los pacientes a controlar pensamientos inadecuados, tareas en casa para la preparación de situaciones sociales reales y una rutina de reestructuración cognitiva administrada por él mismo.⁸⁵

Un amplia crítica de la terapia cognitiva conductual encontró que las técnicas cognitivas parecían promover los procedimientos conductuales; la TGCC fue asociada con un beneficio a largo plazo en pacientes moderadamente afectados y mostró buenos resultados comparados con tratamientos farmacológicos (fenelzina, alprazolam).⁴⁴ La terapia de grupo ha demostrado ser un tratamiento efectivo de la fobia social en comparación con grupos control o con píldora de placebo.^{85,86} No obstante, es difícil establecer enunciados simples acerca de cuál tratamiento es superior dado que este factor depende de la duración del tratamiento. Heimberg y colaboradores⁸⁷ mostraron recientemente que a corto plazo (6 semanas), la fenelzina es superior a la TGCC, mientras que después de un tratamiento prolongado (12 semanas), esta diferencia desaparece (TGCC igual a fenelzina).

Conclusiones

La fobia social fue reconocida como una condición separada de otras fobias y trastornos de pánico apenas en la década de los años sesenta.⁸⁸ Aun en nuestros días, tres décadas después, todavía hay mucho que aprender acerca de las causas y tratamiento de este trastorno.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la fobia social es común en la población en general y es probablemente subreportada en la práctica general debido a que, por su propia naturaleza, los pacientes se muestran renuentes a buscar tratamiento. La demora en buscar ayuda para la fobia social no complicada conlleva a una prevalencia alta de comorbilidad y, en consecuencia, incapacidad y riesgo de suicidio mayores. Además, la incapacidad del paciente para funcionar como

un miembro normal y productivo de la comunidad aporta una carga económica al que la sufre y a la sociedad. El diagnóstico y tratamiento temprano de la fobia social puede prevenir el desarrollo de una condición comórbida y el consecuente incremento en incapacidad.

Las causas de la fobia social quedan por determinarse. Existe evidencia de que una combinación de factores biológicos y psicológicos contribuyen al desarrollo de la fobia social. Un enfoque actual de la investigación es el papel de los subtipos de receptor de serotonina en la etiología de la fobia social. Los estudios de ultrasonido neural sugieren asimismo una diferencia en el sistema dopaminérgico entre pacientes con fobia social y controles normales. Estudios de desafío han mostrado una hipersensibilidad parecida en pacientes con trastorno de pánico y fobia social a la provocación con cafeína, CO₂ y pentagastrina.

No se han definido con claridad las estrategias de tratamiento óptimas para la fobia social. Sin embargo, nadie estaría en desacuerdo en que el tratamiento podría ser agresivo en vista de la incapacidad y peligros potenciales de permitir que aparezca una condición comórbida. Los ISRS, que ya han probado ser eficaces en trastornos depresivos y de ansiedad, aparecen como los más promisorios para el tratamiento de la fobia social—algunas veces en conjunción con la psicoterapia. La eficacia de los antidepresivos de acción doble es un tema actual de investigación. **PS**

Referencias

1. Rosenbaum JF, Biederman J, Pollack RA, Hirshfeld DR. The etiology of social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(suppl 6):10-16.
2. Judd LL. Social phobia: a clinical overview. *J Clin Psychiatry* 1994;55(suppl 6):5-9.
3. Lépine JP, Lellouch J. Classification and epidemiology of social phobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;244:290-296.
4. Hwu HG, Yeh EK, Chang LY. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Schedule. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79:136-147.
5. Wacker HR, Müllejans R, Klein KH, Battergay R. Identification of cases of anxiety disorders and affective disorders in the community according to ICD-10 and DSM-III-R by using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*. 1992;2:91-100.
6. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
7. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.

8. Lee CK, Kwak YS, Yamamoto J, et al. Psychiatric epidemiology in Korea. Part II: urban and rural differences. *J Nerv Ment Dis*. 1990;178:247-252.
9. Greist JH. The diagnosis of social phobia. *J Clin Psychiatry* 1995;56(suppl 5):5-12.
10. Reinherz HZ, Giaconia RM, Lefkowitz ES, Pakiz B, Frost AK. Prevalence of psychiatric disorders in a community population of older adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32:369-377.
11. den Boer JA, Dunner DL. Physicians attitudes concerning diagnosis and treatment of social anxiety disorder in Europe and North America. *Int J Psych Clin Pract*. 1999;3(suppl 3):S13-S19.
12. Merikangas KR, Angst J. Comorbidity and social phobia: evidence from clinical, epidemiologic, and genetic studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;244: 297-303.
13. Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia: comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:282-288.
14. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
15. Schneier FR, Spitzer RL, Gibbon M, Fyer AJ, Liebowitz MR. The relationship of social phobia subtypes and avoidant personality disorder. *Comp Psychiatry*. 1991;32:496-502.
16. Holt CS, Heimberg RG, Hope DA. Avoidant personality disorder and the generalized subtype of social phobia. *J Abnorm Psychol*. 1992;101:318-325.
17. Stein MB. How shy is too shy? *Lancet*. 1996;347:1131-1132.
18. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen H-U, et al. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:159-168.
19. Dingemans AE, van Vliet IM, Couvée J, Westenberg HGM. Characteristics of patients with social phobia and their treatment in specialized clinics for anxiety disorders in The Netherlands. *J Affect Dis*. In press.
20. Heimberg RG, Hope DA, Dodge CS, Becker RE. DSM-III-R subtypes of social phobia. Comparison of generalized social phobias and public speaking phobias. *J Nerv Ment Dis*. 1990;178:172-179.
21. Amies PL, Gelder MG, Shaw PM. Social phobia: a comparative clinical study. *Br J Psychiatry*. 1983;142:174-179.
22. Miner CM, Davidson JRT. Biological characterization of social phobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;244:304-308.
23. Uhde TW. Anxiety and growth disturbance: Is there a connection? A review of biological studies in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(suppl 6):17-27.
24. Sheehan DV, Raj BA, Trehan RR, Knapp EL. Serotonin in panic disorder and social phobia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993;8(suppl 2):63-77.
25. Bell CJ, Malizia AL, Nutt DJ. The neurobiology of social phobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249:S11-S18.
26. Davidson JRT, Hughes DL, George LK, Blazer DG. The epidemiology of social phobia, findings from the Duke Epidemiological Catchment Area Study. *Psychol Med*. 1993;23:709-718.
27. Lima L, Salazar M, Trejo E. Modulation of 5HT1A receptors in the hippocampus and the raphe area of rats treated with clonazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993;17:663-677.
28. Gelertner CS, Uhde TW, Cimbalic P, Amkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, Bartko JJ. Cognitive-behavioral and pharmacologic treatments of social phobia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:938-945.
29. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Piau KL. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:164-168.

30. McCann UD, Morgan CM, Geraci M, Slate SO, Murphy DL, Post RM. Effects of the 5-HT₃ antagonist, ondansetron, on the behavioral and physiological effects of pentagastrin in patients with panic disorder and social phobia. *Neuropsychopharmacology*. 1997;17:360-369.
31. Tancer ME, Mailman RB, Stein MB, Mason GA, Carson SW, Golden RN. Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety*. 1994;1:216-223.
32. Stein MB, Delaney SM, Chartier MJ, Kroft CDL, Hazen AL. [3H] paroxetine binding to platelets of patients with social phobia: comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. 1995;37:224-228.
33. Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8:383-392.
34. Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry*. 1997;154:239-242.
35. Potts NL, Book S, Davidson JR. The neurobiology of social phobia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11(suppl 3):43-48.
36. Caldirola D, Perna G, Arancio C, Bertani A, Bellodi L. The 35% CO₂ challenge test in patients with social phobia. *Psychiatry Res*. 1997;71:41-48.
37. de Leeuw AS, den Boer JA, Slaap BR, Westenberg HG. Pentagastrin has panic-inducing properties in obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology*. 1996;126:339-344.
38. van Meegen HJ, Westenberg HG, den Boer JA, Haigh JR, Traub M. Pentagastrin induced panic attacks: enhanced sensitivity in panic disorder patients. *Psychopharmacology*. 1994;114:449-455.
39. Davidson JRT, Boyko O, Charles HC, et al. Magnetic resonance spectroscopy in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(suppl 12):19-25.
40. Tupler LA, Davidson JR, Smith RD, Lazeyras F, Charles HC, Krishnan KR. A repeat proton magnetic resonance spectroscopy study in social phobia. *Biol Psychiatry*. 1997;42:419-424.
41. Rosenbaum JF, Biederman J, Hirshfeld DR, Bolduc EA, Chaloff J. Behavioral inhibition in children: a possible precursor to panic disorder or social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(suppl 11):5-9.
42. Gabbard GO. Psychodynamics of panic disorder and social phobia. *Bull Menninger Clin*. 1992;56(2, suppl A):A3-A13.
43. Weiller E, Bisslerbe J-C, Boyer P, Lepine J-P, Lecubier Y. Social phobia in general health care. An unrecognized undertreated disabling disorder. *Br J Psychiatry*. 1996;168:169-174.
44. Heimberg RG. Specific issues in the cognitive-behavioral treatment of social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(suppl 12):36-45.
45. Marshall JR. The psychopharmacology of social phobia. *Bull Menninger Clin*. 1992;56(2, suppl A):A42-A49.
46. Jefferson JW. Social phobia: a pharmacologic treatment overview. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(suppl 5):18-24.
47. den Boer JA, van Vliet IM, Westenberg HG. Recent advances in the psychopharmacology of social phobia. *Prog Neuropsychopharmacol*. 1994;18:625-645.
48. Gergel I, Pitts C, Oakes R, Kumar R. Significant improvement in symptoms of social phobia after paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*. 1997;42:26S.
49. Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwaechter I, Faure M. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1999;175:120-126.
50. Stein DJ, Berk M, Els C, et al. A double-blind placebo-controlled trial of paroxetine in the management of social phobia (social anxiety disorder) in South Africa. *SAMJ*. 1999;89:402-406.
51. Mancini CL, van Ameringen MA. Paroxetine in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:519-522.
52. Martins EA, Pigott TA, Bernstein SE, et al. Sertraline in the treatment of patients with social phobia. *Anxiety*. 1994;95;1:291-297.
53. van Ameringen M, Mancini C, Streiner D. Sertraline in social phobia. *J Affective Disord*. 1994;31:141-145.
54. Kitzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Mantle JM, Serlin RC. Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1368-1371.
55. Munjack DJ, Flowers C, Eagan TV. Sertraline in social phobia. *Anxiety*. 1994;95;1:196-198.
56. van Ameringen M, Mancini C, Streiner DL. Fluoxetine efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:27-32.
57. DeVane CL, Ware MR, Emmanuel NP, et al. Evaluation of the efficacy, safety and physiological effects of fluvoxamine in social phobia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:345-351.
58. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology*. 1994;115:128-134.
59. Stein MB, Fyer AJ, Davidson JRT, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 1999;156:756-760.
60. Gunasekara NS, Noble S, Benfield P. Paroxetine. An update of its pharmacology and therapeutic use in depression and a review of its use in other disorders. *Drugs*. 1998;55:85-120.
61. Lecubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R and the Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95:145-152.
62. Lecubier Y, Judge R and the Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95:153-160.
63. Altamura AC, Pioli R, Vitto M, Mannu P. Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:239-245.
64. Beaumont G. A large open multicentre trial of clomipramine (Anafranil) in the management of phobic disorders. *J Int Med Res*. 1977;5(suppl 5):116-123.
65. Gringras M. An uncontrolled trial of clomipramine (Anafranil) in the treatment of phobic and obsessional states in general practice. *J Int Med Res*. 1977;5(suppl 5):111-115.
66. Allsopp LF, Cooper GL, et al. Clomipramine and diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice. *Curr Med Res Opin*. 1984;9:64-70.
67. Simpson HB, Schneier FR, Campeas RB, et al. Imipramine in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharm*. 1998;18:132-135.
68. Liebowitz MR, Schneier FR, Campeas R, et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:290-300.
69. den Boer JA, van Vliet IM, Westenberg HG. Recent developments in the psychopharmacology of social phobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;244:309-316.
70. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1992;12:21-29.
71. Lott M, Greist JH, Jefferson JW, et al. Brofaromine for social phobia: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:255-260.
72. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry*. 1992;161:353-360.
73. The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. Moclobemide in social phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247:71-80.
74. Noyes R Jr, Moroz G, Davidson JR, et al. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:247-254.
75. Davidson JR, Tupler LA, Potts NL. Treatment of social phobia with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(suppl):28-32.
76. Davidson JRT, Potts N, Richichi E, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13:423-428.
77. Swinson RP, Cox BJ, Wozczyna CB. Use of medical services and treatment for panic disorder with agoraphobia and for social phobia. *Can Med Assoc J*. 1992;147:878-883.
78. Jefferson JW. Social phobia—everyone's disorder? *J Clin Psychiatry*. 1996;57(suppl 6):28-32.
79. Laverdure B, Boulenger JP. Beta-blocking drugs and anxiety. A proven therapeutic value. *Encephale*. 1991;17:481-492.
80. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Campeas R, Klein DF. Treatment of social phobia with atenolol. *J Clin Psychopharmacol*. 1985;5:669-677.
81. Himle JA, Abelson JL, Haightgou H, Hill EM, Nesse RM, Curtis GC. Effect of alcohol on social phobic anxiety. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1237-1243.
82. Marshall JR. The diagnosis and treatment of social phobia and alcohol abuse. *Bull Menninger Clin*. 1994;58(2, suppl A):A58-A66.
83. Pande AC, Davidson JRT, Jefferson JW, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:341-348.
84. Menninger WW. Psychotherapy and integrated treatment of social phobia and comorbid conditions. *Bull Menninger Clin*. 1994;58(2, suppl A):A84-A90.
85. Heimberg RG, Juster HR. Treatment of social phobia in cognitive-behavioral groups. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(suppl 6):38-46.
86. Donohue BC, van Hasselt VB, Hersen M. Behavioral assessment and treatment of social phobia. *Behav Modification*. 1994;18:262-288.
87. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:1133-1141.
88. Marks IM, Gelder MG. Different ages of onset in varieties of phobia. *Am J Psychiatry*. 1966;123:218-221..