

SERTRALINA EN TOC *ESTUDIO ABIERTO, MULTICENTRICO NO COMPARATIVO*

SERTRALINE IN OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER. AN OPEN,
MULTICENTRIC, NON-COMPARATIVE STUDY

Javier León* César Sánchez** Maritza Rodríguez*** Rosaura Gómez**** Ricardo
Toro***** Camilo Umaña***** Raúl Vinueza MScy Daniel Loboguerrero *****

Con el objetivo de evaluarla eficacia y seguridad de dosis fijas de sertralina en pacientes con Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) con y sin depresión mayor comórbida, se realizó un estudio abierto, multicéntrico, no comparativo en el que se incluyeron 52 pacientes, entre 18 y 65 años de edad, en su mayoría mujeres (65%) en seis centros en Colombia. 38 de los pacientes tuvieron diagnóstico de TOC y depresión mayor concomitante. El período de tratamiento fue de 16 a 32 semanas con una dosis variable (50 o 200 mg diarios), de acuerdo a respuesta clínica en la octava o decimosexta semana.

Los pacientes respondieron en similar proporción al tratamiento con sertralina independientemente de la comorbilidad con depresión mayor. Con la dosis fija de 50 mg/día, la escala Y-BOCS se redujo en promedio un 44% en la 8ª semana, y 63% en la semana 16 de tratamiento ($p < 0.0001$). La escala de ICGyHAM-D siguieron la misma tendencia ($p < 0.001$). Ocho de los pacientes fueron cambiados a 200 mg. Fueron reportados eventos adversos leves y moderados por 21 pacientes: cefalea (15%) y náuseas (12%). Se concluyó que la dosis fija de 50 mg/día de sertralina fue efectiva en la mayoría de pacientes (85%). La sertralina fue bien tolerada y la seguridad fue similar a la reportada en otros estudios.

Palabras Clave: Trastorno obsesivo-compulsivo, Sertralina, Depresión, Y-BOCS, Colombia.

In order to evaluate the efficacy and safety of a fixed dose of Sertraline in the management of outpatients with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) with or without Major Depression comorbidity, an open, multicenter, non comparative study was conducted. Six Colombian centers included 52 Hispanic subjects, between 18 and 65 years old, mainly females (65%). The period of treatment was 16 to 16 weeks with 50 or 200 mg fixed dose.

The subjects responded in similar proportion to the Sertraline treatment for OCD with or without Major Depression comorbidity. In the 52 initial subjects with 50 mg fixed dose, Y-BOCS scale improved in average, 44% at 8th week, and, 63% at 16th week ($p < 0.001$). GCI severity, GCI improvement and HAM-D sea/es followed the same tendency ($p < 0.001$). Eight subjects underwent an increase of the daily dose up to 200 mg. Twenty-one subjects reported adverse events, headache (15%) and nausea (12%) were the most common. In conclusion, fixed dose of 50 mg of Sertraline was effective for improving the OCD in the majority of subjects (85%), 200 mg was also effective. Sertraline was well tolerated and the safety was similar as other studies.

Key words: Obsessive-Compulsive-Disorder, Sertraline, Depression, Y-BOCS, Colombia.

*Fundación Santafé de Bogotá **Univ. de Cartagena ***Hospital San Ignacio. Bogotá ****Fundación Santafé de Bogotá *****Univ. de Antioquia. Medellín. *****Bucaramanga ***** Pfizer SA.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un trastorno de ansiedad crónico caracterizado por la presencia de pensamientos recurrentes, intrusivos, usualmente absurdos que generan angustia y con frecuencia incapacitantes (obsesiones); además de conductas repetitivas que la persona se siente impelida a realizar para evitar la aparición de ansiedad (compulsiones)⁽¹⁾. Su perfil epidemiológico tiende a ser consistente en muy diversas poblaciones⁽²⁾ y su prevalencia general a lo largo de la vida se estima en 2,5% <^{3,4)}.

Los estudios farmacológicos y neuro-biológicos, parecen sustentar la teoría de que en el TOC existe una regulación alterada de la neurotransmisión sero-toninérgica, que de acuerdo con los estudios de neuroimágenes se localiza predominantemente en los ganglios de la base y en la corteza pre-frontal.

Tras un reporte inicial de Fernández de Córdoba y López Ibor (1967), apareció un número considerable de estudios en la literatura en los cuales se señaló la eficacia de la clomipramina en el control sintomático del TOC⁽⁵⁾. Los estudios realizados por Zohar⁽⁶⁾ sugirieron que la mejoría de los síntomas del TOC a la clomipramina es el resultado de la regulación hacia el mínimo (downregulation) de la respuesta neu-ronal serotoninérgica. La administración oral de mCPP, un agonista de receptores de serotonina, resulta en un incremento de los síntomas en pacientes con TOC no tratados pero no presenta cambios en pacientes tratados con clomipramina⁽⁶⁾.

Rasmussen⁷ utilizó estrategias reconocidas de aumento de la transmisión serotoninérgica con L-triptófano y Litio en pacientes con TOC resistentes al tratamiento con clomipramina y concluyó que los hallazgos positivos soportaban la hipótesis de que el incre-

mento de la neurotransmisión serotoninérgica alivia los síntomas obsesivos. Posteriormente, un nivel elevado de serotonina plaquetaria fue señalado como un fuerte predictor de respuesta clínica a la clomipramina en niños y adolescentes con TOC^(8,9).

En estrecha concordancia con éstos hallazgos, algunos medicamentos que han mostrado previamente ser antidepressivos eficaces, también han demostrado capacidad anti-obsesiva. Estos incluyen clomipramina⁽⁵⁾, fluoxe-tina⁽¹⁰⁾, fluvoxamina^(11,12) y sertralina^(13,14).

Desde 1988, la sertralina ha sido utilizada en el tratamiento de pacientes con depresión mayor y debido a sus propiedades farmacológicas, se propuso su utilización en el manejo médico del TOC⁽¹⁵⁾. En 1990 se realizó el primer estudio doble ciego para evaluar la eficacia de sertralina en pacientes con TOC. Desde entonces se han llevado a cabo múltiples ensayos que replican estos hallazgos en poblaciones que en su mayoría han sido de tipo anglosajón. El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de la sertralina en TOC en un grupo de pacientes colombianos.

Los pacientes con TOC también presentan depresión mayor como comor-bilidad (17 a 70%) <^{16,17,18,19)}, y algunos estudios epidemiológicos sugieren que es la patología asociada más frecuente <¹⁸⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, no comparativo con 16 semanas de seguimiento, realizado en seis centros médicos de Colombia, localizados en cuatro ciudades diferentes, en pacientes ambulatorios diagnosticados con TOC con o sin depresión mayor concomitante. Previo a la inclusión en el estudio, los sujetos recibieron una explicación completa y se

les solicitó su aceptación voluntaria, y la firma de un documento de consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: mayores de 16 años; adecuada contra-cepción en el caso de las mujeres; diagnóstico confirmado de TOC (criterios DSM-IV), mínimo seis meses antes del inicio del estudio y una puntuación de 25 puntos o más en la escala Y-BOCS, lo cual corresponde a un TOC severo y cinco o más en la puntuación de la Impresión Clínica Global (ICG). La depresión concomitante se diagnosticó utilizando los criterios del DSM-IV y se le consideró presente si tenían un puntaje igual o superior a 12 en la escala Hamilton para Depresión (HAM-D)

Los criterios de exclusión fueron: intolerancia conocida a la sertralina, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, tratamiento con fluoxetina en las 10 semanas previas al estudio o en tratamiento por otras enfermedades psiquiátricas o historia de las mismas dentro de los últimos seis meses, enfermedades crónicas degenerativas (exceptuando cáncer de la piel curado que no haya sido melanoma) y todas las formas de epilepsia.

Se realizaron evaluaciones con la escala Y-BOCS, HAM-D y ICG en la línea base o semana 0 y luego fueron aplicados cada dos semanas por el primer mes y mensualmente hasta la semana 16.

Al inicio se administró una dosis fija de 50 mg diarios de sertralina; si a las 8 semanas presentaban mejoría clínica objetiva (Y-BOCS), se continuó por otras 8 semanas. Si no había respuesta, o esta era parcial (reducción < 25% con relación a la evaluación de base), se incrementaba la dosis a 200 mg/día por 16 semanas más. Igual criterio se aplicó, previa aceptación, a quienes en la semana 16, con una dosis de 50 mg/ día no respondieron, o respondieron

parcialmente. La duración total de vinculación al estudio y de tratamiento fue de 18 semanas.

La evaluación primaria de la eficacia se realizó mediante la escala Y-BOCS. Se consideró como respuesta adecuada una disminución 25% de la puntuación de base, como respuesta parcial entre 1 y 25%, y sin respuesta cuando no hubo variación o la puntuación se incrementó. La evaluación secundaria de eficacia se realizó por la variación presentada desde la línea base en la puntuación HAM-D y ICG. La seguridad se evaluó en cada visita, el investigador obtuvo información respecto a sintomatología diferente a la esperada por la enfermedad en estudio y las medicaciones concomitantes. Los eventos adversos fueron catalogados de acuerdo al diccionario ICD-9 de la OMS.

El estudio, siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki revisada (Hong Kong, 1989), así como las normas establecidas por la ley 23 de 1981 de Colombia y las recomendaciones del Ministerio de Salud.

La información sobre demografía, historia clínica y examen físico, las escala de Y-BOCS, HAM-D y CGI, administración de la droga en estudio, eventos adversos y terapia concomitante se recopiló en Formularios de Reporte de Caso (CRF), diseñados para el estudio.

La base de datos se desarrolló en el Software Epi-Info y Access, luego de una depuración de los mismos se analizaron utilizando los programas SPSS y SAS. Todas las pruebas estadísticas se realizaron entre los valores de base y las evaluaciones subsecuentes con comparación pareada (T de Student y prueba de rangos de Wilcoxon) con un nivel de significación del 95% e interpretación de significación a dos colas. Se describieron variables demográficas, duración de la enfermedad, terapia previa y depresión concomitante,

las que se manejaron con análisis uni-variado e intervalos de confianza del 95%. La homogeneidad dentro del grupo se midió con el test exacto de Fisher y la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates. Para las variables cuantitativas se realizó análisis de varianza y prueba U de Mann Whitney.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio un total de 52 pacientes, con edades entre 19 y 66 años (34 mujeres). El promedio de edad de los hombres era de $30,2 \pm 8,4$ y para las mujeres $37,8 \pm 12,6$. La duración del TOC era en promedio 75 meses antes de su ingreso al estudio. Seis pacientes recibieron tratamiento previo con clomipramina, fluoxetina o la combinación de ambas.

Se excluyeron nueve pacientes: cuatro por no cumplir con el protocolo, dos por eventos adversos no serios, dos por petición voluntaria y uno por ausencia de mejoría clínica. De los 52 pacientes que iniciaron con 50 mg de sertralina, ocho fueron cambiados a 200 mg, cinco a la semana 8 y tres a la semana 16.

Se encontró comorbilidad con episodio depresivo mayor concomitante y cuantificada por medio de la escala HAM-D en 38 sujetos (73%). El promedio HAM-D en el grupo con depresión fue 19,6 (DS=5,9) y de 8,6 (DS=4,6) en el grupo sin depresión. Al final del tratamiento con 50 mg el promedio HAM-D fue de 3,5 (DS=3,4) y 2,7 (DS=3,5) en los grupos con y sin depresión respectivamente. Al final del tratamiento con 200 mg el promedio HAM-D fue de 6,3 (DS=3,3) y 2 (DS=2,8) en los grupos con y sin depresión.

En la evaluación de los síntomas obsesivos y compulsivos se encontró que las ideas obsesivas más frecuentes fueron de tipo agresivo. Dentro de este grupo, el subtipo con mayor incidencia fue el correspondiente a las *imágenes*

violentas o terroríficas. Se destacó también la alta frecuencia de obsesiones de contaminación, dentro de las cuales tanto la *preocupación por mugre y gérmenes* como la *molestia con sustancias o residuos pegajosos* fueron las más frecuentes.

En lo correspondiente a las compulsiones, el subtipo con la mayor incidencia fue el de *compulsiones varias: hacer listas, y la necesidad de decir, preguntar o confesar*. De los otros tipos de comportamientos compulsivos, se encontró una alta frecuencia de compulsiones de lavado. Dentro de este grupo, las acciones *rituales para ducharse, lavarse los dientes, peinarse o rutinas de arreglo excesivas o rituales, y la limpieza de objetos del hogar e inanimados* se presentaron con frecuencia mayor.

La estabilidad de los síntomas, se obtiene en la evaluación basal, de acuerdo con la proporción entre los síntomas aparecidos en los últimos seis meses y los síntomas de aparición anterior y que continúan presentes en el momento de la evaluación. En términos globales, únicamente el 16,9% de los síntomas obsesivos detectados por medio de la encuesta inicial del Y-BOCS habían aparecido dentro de los seis meses previos.

En cuanto a los síntomas obsesivos, el subgrupo de mayor estabilidad fue el correspondiente a las *obsesiones de acaparamiento y ahorro*, que no se presentó en ningún paciente en los últimos seis meses. En el análisis de frecuencia de compulsiones, los grupos de *conteo* y de *orden y arreglo*, en toda la muestra, no presentaron ningún síntoma temporalmente nuevo.

En la línea base, la puntuación Y-BOCS e ICG de Severidad no eran diferentes entre los grupos con y sin depresión ($p=0,223$ y $p=0,656$ respectivamente), al final del tratamiento con 50 mg y 200 mg tampoco se evidenciaron diferen-

Tabla 1

Evolución de las escalas de Y-BOCS, HAM-D e Impresiones Clínicas Globales, durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

SEMANTAS (x ± SD)	SEMANTAS (x ± SD)			
	Basal n=52	2 n=52	4 n=51	8 n=50
ESCALAS				
Y-BOCS Obsesiones	16 ±2.9	13 ±3.6	11 ±4*	9 ± 4.4*
Y-BOCS Compulsiones	15 ±2.4	12 ±3.5	11 ±3.8*	8 ± 4.2*
Y-BOCS Total	30 ± 3.9	26 ± 6.6	22 ± 7.3*	17 ±8*
HAM-D	17 ±7.4	12 ±6.8	9 ± 5.3*	6 ± 4.4*
GCI Severidad	5.8 ± 0.7	5.1 ±1	4.3 ± 1 .2*	3.6 ±1.3*
GCI Mejoría		3.4 ± 0.8	2.9 ± 0,9**	2.3 ± 0.8*

* p<0.0001 (t de Student para muestras pareadas) comparado con la basal

** p<0.001 (t de Student para muestras pareadas) comparado con la basal

cías entre estos grupos en las escalas Y-BOCS, ICG- Severidad e ICG- Mejoría.

Considerando el grupo total de pacientes que iniciaron el tratamiento con 50 mg de sertralina, la evolución de las escalas mostró cambios estadísticamente significativos desde la primera evaluación después de iniciado el tratamiento.

En la escala de Y-BOCS la puntuación se reduce un 27% en promedio a la segunda semana y 44% a la octava semana. Las otras puntuaciones siguen igual tendencia, así a la octava semana de tratamiento HAM-D mejoró en promedio 62% (DS± 28) y las ICG en promedio mejoran 38% (DS± 21). Las variaciones de las puntuaciones de las tres escalas entre la línea base y las visitas subsecuentes presentaron diferencias significativas a partir de la 2a semana (Tabla 1).

De los 39 pacientes que terminaron las 16 semanas con 50 mg de sertralina, la mejoría fue del 74% en la escala YBOCS, 82% en HAM-D y 69% en severidad de ICG (Tabla 2).

De acuerdo al protocolo, al no presentar una reducción igual o mayor al 25% con respecto a la puntuación de base

de Y-BOCS, cinco pacientes recibieron un aumento de dosis a 200 mg a la octava semana y tres pacientes a la semana 16. Con el incremento de la dosis la mayoría de sujetos presentaron mejoría: en la escala Y-BOCS una reducción del 44% en promedio en comparación con la línea base, HAM-D 66% e ICG-Severidad un 33%. Por el bajo número de pacientes de este grupo se decidió no incluir las tablas del mismo (los datos se encuentran a disposición del lector el Laboratorios Pfizer).

No hubo mejoría en un sujeto, quien abandonó el estudio a los 133 días de tratamiento cuando la dosis diaria era de 100 mg, en el proceso de aumento.

La evolución de las escalas Y-BOCS y HAM-D en los grupos que recibieron 50 mg y los que fueron incrementados a la octava y décima sexta semanas se presentan en las Figuras 1 y 2 respectivamente. La curva de respuesta en los pacientes que se mantuvieron con 50 mg es más pronunciada desde el inicio de la terapia, al final del tratamiento se observó una amplia diferencia respecto a su puntuación inicial. Comparando los porcentajes de mejoría de la escala Y-BOCS a las 16 semanas de tratamiento no hubo diferencia

Tabla 2

Evolución de las escalas de Y-BOCS, HAM-D e Impresiones Clínicas Globales, en el grupo con una dosis de 50mg QD de Sertralina (valores tomados entre la línea de base y el final del estudio)

ESCALAS	SEMANAS (x ± SD)							
	Basal	2	4		12	16		
	n=44	n=44			n=40	n=39		
Y-BOCS Obsesiva	16±2.5	13±3.5			5±3.5*	4		
Y-BOCS Compulsiva	14±2.5	12*3.8			6±3.6*	±3.3*		
Y-BOCS Total	31 ±3.6	26*6.8						8
HAM-D	17±7.2	13±6.5	n=43	n=42				
GCI Severidad			11 ±4*	8±4.1*				
GCI Mejoría	10±3.8*	8±3.9*						
	21 ±7.3*	16±7.4*	11 ±6.5*	8±6.1*	9±4.8*	6±4*	4±3.4*	3±3*
			4.1 ±1"	3.3±2"	2.3±1"	1.8*1"	3.3±0.8	
	5.8±0.7	5±1	2.8±0.9"	2.1 ±0.8"	1.6±0.7"	1.3±0.5"		

* p<0.0001 (t de Student para muestras pareadas) difiere de la línea de base

** p<0.001 (t de Student para muestras pareadas) difiere de la línea de base

estadística entre las dosis de 50 mg y 200 mg (p=0.458).

Excluyendo los pacientes que se retiraron por eventos adversos, falla terapéutica y retiro voluntario, el cumplimiento de la terapia, definido como: el porcentaje de dosis tomadas del total planeado a las 16 semanas con una y otra dosis, estuvo entre 83% y 100%. El cumplimiento fue similar en los dos grupos (p=0.486).

El 40% de los pacientes presentaron al menos un evento adverso, siendo relacionados con sertralina el 80%: un 34 % con 50 mg, y 38% con 150-200 mg. (Ver Tabla 7) .

Tres pacientes discontinuaron la terapia debido a eventos adversos: malestar epigástrico, síntomas de hipomanía e inquietud en las piernas (sin diagnóstico diferencial entre acatisia y síndrome de piernas inquietas). No se reportaron eventos adversos serios, ni anomalías de laboratorio clínicamente significativas (no se mencionan en la metodología que pruebas de laboratorio se hicieron).

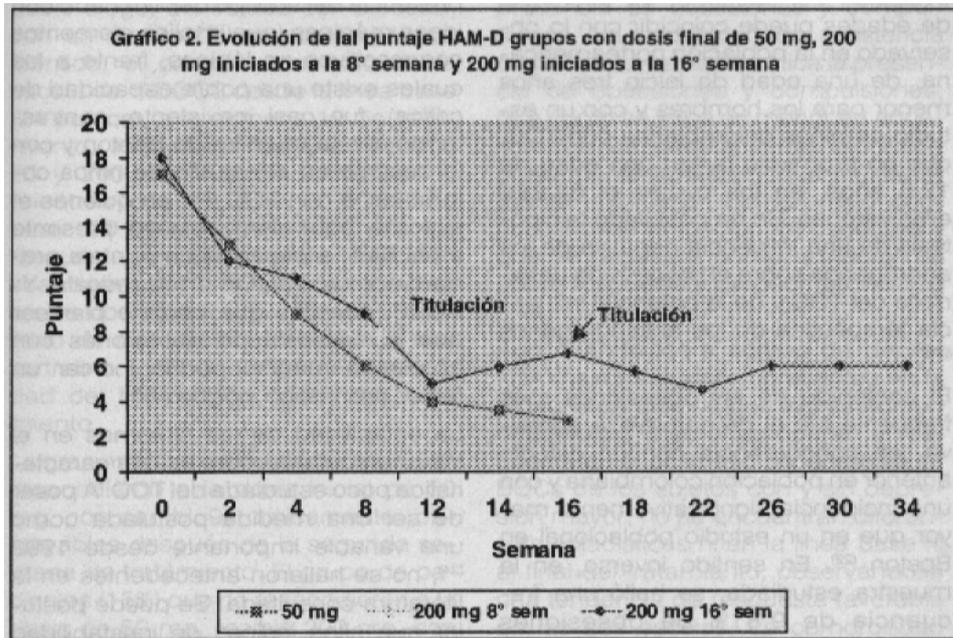
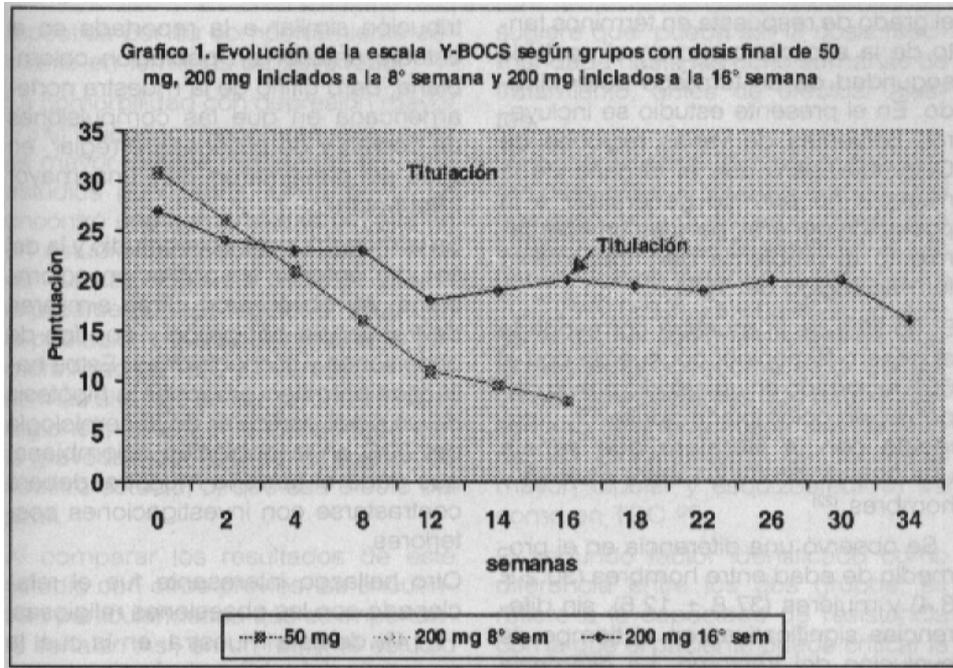
La severidad de los eventos fue calificada como leve y moderada. La evaluación global de seguridad fue califi-

cada por los investigadores como excelente en el 61% y como buena en el 39%. Ningún evento adverso requirió tratamiento sintomático durante el estudio.

Tabla 3

Frecuencia de eventos adversos

Eventos	%
Cefalea	15%
Náusea	12%
Diarrea	4%
Disminución de la libido	4%
Pérdida de peso	4%
Insomnio	4%
Alergia	2%
Sedación	2%
Agitación	2%
Mareo	2%
Hipomanía	2%
Vómito	2%
Deposiciones blandas	2%
Malestar epigástrico	2%
.Influenza	2%



DISCUSIÓN

El uso de sertralina en el tratamiento del TOC se ha documentado en varios estudios clínicos controlados pero

es relativamente escasa la información disponible en poblaciones diferentes a las anglosajonas. Se acepta que las diferencias genéticas, ambientales y culturales podrían influenciar en

el grado de respuesta en términos tanto de la eficacia como en el perfil de seguridad de un fármaco determinado. En el presente estudio se incluyeron pacientes de varias regiones de Colombia, pero que el tamaño de la muestra no permite generalizar a la población general, pero es un acercamiento al problema del tratamiento farmacológico del TOC.

El 65.38% de la muestra corresponde al género femenino, concuerda con el 66% reportado en un estudio previo con población colombiana adulta ⁽²⁰⁾ y coincide con la literatura que señala una proporción de 2:1 entre mujeres y hombres ⁽²¹⁾.

Se observó una diferencia en el promedio de edad entre hombres (30.2 ± 8.4) y mujeres (37.8 ± 12.6), sin diferencias significativas en el tiempo de evolución del trastorno. La diferencia de edades puede coincidir con lo observado en la población norteamericana, de una edad de inicio tres años menor para los hombres y con un estudio en niños colombianos con TOC, que en promedio tenían una edad de 12.6 años, en los cuales el 64.28% eran varones. Se ha postulado la hipótesis de una influencia negativa de los andrógenos sobre el proceso de desarrollo del TOC y de la potencial influencia terapéutica de los antiandrógenos

⁽²¹⁾ _

El contenido de las obsesiones más frecuente fue el de naturaleza agresiva, en concordancia con un estudio anterior en población colombiana y con una incidencia significativamente mayor que en un estudio poblacional en Boston ⁽²²⁾. En sentido inverso, en la muestra estudiada, se halló una frecuencia de 9.81% de obsesiones sexuales que contrasta con el 26% observado en el estudio mencionado

⁽²²⁾ _

En el análisis de la frecuencia de compulsiones, también se observó una dis-

tribución similar a la reportada en el estudio anterior en población colombiana, pero difirió de la muestra norteamericana en que las compulsiones de conteo y de ordenar y arreglar, en ellos se presentaron con una mayor frecuencia.

En la muestra para este estudio y la del estudio anterior en población colombiana, se observaron cifras similares de frecuencia por grupo y por tipo de obsesiones y compulsiones. Estos hallazgos permiten proponer la hipótesis de un perfil particular de la semiología del TOC en la población colombiana, que dado el tamaño muestra! deberá contrastarse con investigaciones posteriores.

Otro hallazgo interesante fue el relacionado con las obsesiones religiosas, 17.14% de esta muestra, en la cual la presencia del subtipo denominado con ideas mágicas (que implica elementos cognoscitivos no lógicos, frente a los cuales existe una pobre capacidad de crítica), fue casi inexistente, contrastando con la muestra de Boston y con lo descrito en el estudio de niños colombianos con TOC ⁽²³⁾, en quienes el síntoma equivalente estuvo presente en el 64%, a pesar de un puntaje promedio muy inferior en la escala Y-BOCS, cuestión que permite plantear que la ausencia de obsesiones con contenido mágico podría indicar un factor pronóstico positivo ⁽¹⁷⁾.

La estabilidad de los síntomas en el transcurso del tiempo, es una característica poco estudiada del TOC. A pesar de ser una medida postulada como una variable importante desde 1992 ⁽²⁴⁾, no se hallaron antecedentes en la literatura consultada. Se puede postular que altos índices de inestabilidad (aparición de numerosos síntomas en los últimos seis meses), podría relacionarse con variedades episódicas del TOC ⁽²⁵⁾, que son infrecuentes y no permiten una adecuada valoración te-

rapéutica por su comportamiento oscilante en términos de severidad.

La comorbilidad con depresión mayor (73%) puede considerarse alta, pues es mayor que las reportadas en otros estudios publicados. Únicamente se encontró una comorbilidad tan alta en un estudio con población del oriente de Turquía ⁽²⁶⁾. Este hallazgo puede explicarse por tres hipótesis: 1) que en la población adulta colombiana, la comorbilidad de TOC y depresión mayor es más alta que en la mayoría de otras regiones; 2) que este relacionada con la gravedad del TOC de los sujetos de nuestro estudio; 3) que sea efecto del azar.

Al comparar los resultados de este estudio con otros previos, se encuentran particularidades que es importante señalar. Así, en un reciente estudio doble ciego, controlado con placebo, con un diseño del grupo terapéutico idéntico, el cambio promedio de la escala de Y-BOCS desde la línea base (24 puntos), a la semana 12 de tratamiento, incluyendo los que tomaron 50 y 200 mg, fue de 9 puntos ⁽²⁷⁾, mientras que en este (Y-BOCS de base: 30.36), fue de 11 puntos. La respuesta, en términos de reducción cuantitativa del Y-BOCS, casi idéntica en los dos estudios, plantea la posibilidad de una eficacia terapéutica con sertralina, independiente de la severidad del trastorno al inicio del tratamiento.

La gran mayoría de los pacientes (85%) respondieron a la dosis inicial de 50 mg, con cambios clínicamente observables después de la segunda semana de tratamiento. El grupo de pacientes (15%) que no respondieron a la dosis de 50 mg, recibió 200 mg, con una buena respuesta.

Al finalizar el periodo de tratamiento los dos grupos presentaron mejoría clínica significativa muy similar. La eficacia de 50 mg (85% de los pacientes),

sugiere que pueda ser la dosis recomendada hasta las ocho semanas de tratamiento, antes de efectuar ajustes.

Al explorar varios factores que pudieran diferenciar al grupo que requirió el aumento de la dosis, se encontró que existía una asociación significativa con haber recibido tratamiento previo para TOC ($P=0,0012$). Este hallazgo se puede relacionar con una eficacia modesta de sertralina, reportada por Zarate, en aquellos pacientes que habían presentado falla terapéutica con fluoxetina, en el tratamiento de depresión mayor, bipolar y esquizoafectiva, así como en TOC ⁽²⁸⁾.

El segundo factor identificado como diferencia entre los dos grupos, se refiere a la capacidad de resistencia con la que el paciente puede criticar la presencia de obsesiones y compulsiones. La capacidad de resistencia con la que el paciente critica la presencia de obsesiones y compulsiones, que como se sabe es menor en aquellos con un padecimiento crónico y previamente tratado, y que indirectamente implica un compromiso cognoscitivo de la función introspectiva y que se reconoce como un factor de pobre respuesta y de peor pronóstico ⁽¹⁷⁾.

Aun cuando los síntomas de depresión mayor estuvieron presentes en la mayoría de sujetos que ingresaron en el estudio (73%), al comparar la respuesta en el progreso de la escala Y-BOCs de los sujetos con y sin depresión mayor, no se encuentran diferencias estadísticas ni en la línea base ni al final del tratamiento, observándose una tendencia de respuesta favorable en las dos escalas. La comorbilidad de TOC con depresión mayor es un factor que se debe tener en cuenta al seleccionar el fármaco ⁽¹⁸⁾.

Los eventos adversos que se presentaron durante el tratamiento fueron

León J, Sánchez C, Rodríguez M, et al.

similares a los reportados en poblaciones latinoamericanas $<^{2930,31}>$ y anglosajonas $<^{14,27}>$, con predominio de síntomas gastrointestinales y del sistema nervioso central. Sin embargo, la proporción de pacientes que presentaron

eventos adversos (40%), fue menor a la de otros estudios (78% y 93%) $<^{14,27}>$.

Una probable explicación es la tendencia de los pacientes a no reportar eventos adversos en ambientes terapéuticos positivos.

AGRADECIMIENTOS: A Laboratorios Pfizer por el patrocinio del presente estudio.

Referencias

1. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition. American Psychiatry Association 1994. Washington DC.
2. Rasmussen, S. Tsuang, M. The Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1989 45,450-57.
3. Jenike M. Obsessive-compulsive and related disorders: A hidden epidemic. *N Engl J Med* 1989; 21: 539-541.
4. RobinsLN, HelzerJE, WejssmanMM, et al: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:959-967,
5. The Clomipramine collaborative study group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; (48):730-738.
6. Zohar, J., Insel.T.R.Zohar-Kadouch, R.C.et. Al. Serotonergic Responsivity in Obsessive-Compulsive Disorder; Effects of Chronic Clomipramine Treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;(45) 167-172
7. Rasmussen, S.A. Lithium and tryptophan augmentaron in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1984. 141 (10) 1283-85.
8. Flament, M. Rapoport, J.L., Murphy, D.L. Biochemical changes during Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. 1987. *Arch Gen Psychiatry* (44) 219-225.
9. Capstick.N. Chlorimipramine in obsessional states. -A pilot study- *Psychosomatics* 1971 sep-oct; 12(5): 332-5
10. Tollefson, G.D., Rampey, A.H., Potvin, J.H., et al: A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994
11. Goodman, W.K., Price, L.H., Delgado, P.L. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive compulsive disorder -Comparison of fluvoxamine and desipramine-. *Arch Gen Psychiatry*; 1990;(47):577-585
12. Greist, J.H., Jenike, M.A., Robinson, D. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder-Results of a multicentre, double blind, placebo-controlled trial-. *Eur J Clin Res* 1995; (7):195-204
13. Chouinard, G., Goodman, W.K., Greist, J. Results of a double-blind placebo controlled trial using a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in obsessive-compulsive disorder. *Psycho pharmacol Bull* 1991; (26):279-284.
14. Greist, J. Chouinard, G. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; LII (4):289-295.
15. Heym, J., Koe, B.K. Pharmacology of sertraline: a review. *J Clin Psychiatry* 1988 Aug;49Suppl:40-5
16. León, J. Trastorno Obsesivo-Compulsivo. *Trib. Med.* 1993 88 (5) 343-347.
17. Insel.T.R., Akiskal, H.S. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features-A phenomenologic analysis-. *Am J Psychiatry* 1986; (143):1527-1533,
18. Stern, R.S., Cobb, J. Phenomenology of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry*: 1978; (132):233-239.
19. Rothenberg, A. Diagnosis of Obsessive-compulsive illness. *Psychiatric Clinics of North America*. 1998; 21 (4): 791-801.
20. León, J. Comportamiento Clínico y Terapéutico de una muestra de 50 pacientes con TOC. XXXIV Congreso Colombiano de Psiquiatría, Medellín, 1993.

Sertralina en TOC. Estudio Colombiano

21. Casas, M. Alvarez, E., Duro, P. Et. al. Antiandrogenic Treatment of Obsessive-Compulsive Neurosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1986; 73: 221 -2.
22. Rasmussen, S. Eisen, J. Epidemiology, Clinical Features and Genetics of Obsessive-Compulsive Disorder. En Jenike, M. Asberg, M. Eds. *Understanding Obsessive-Compulsive Disorder.* Hogrefe & Huber Publishers. Toronto 1991. 17-23.
23. Vasquez, R. Ortiz, J. Rodriguez-Lozada J., Jaramillo, L. TOC en Niños y Adolescentes. *Rev Col Psiquiatría.* 1999;28(2) 99-110
24. Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., Charney, D.S. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Nov;46(11):1006-11.
25. Goodman, W.K. Comunicación Personal. 1999.
26. Tezcan, E., Millet, B. Phénoménologie des Troubles Obsessionnels Compulsifs. Formes et Contenus des Obsessions et Compulsions dans Test de la Turquie. *Encephale* 1997 23 (5): 342-50.
27. Kronig, M.H., Apter, J., Asnis, G., Bystritsky, A., Curtis, G., Ferguson, J., Landbloom, R., Munjack, D., Riesenber, R., Robinson, D., Roy-Byrne, P., Phillips, K., Du Pont, U. Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*-1999 Apr; 19(2): 172-6.
28. Zarate, C., Kando, J., Tohen, M., Weiss, M., Colé, J. Does Intolerance or Lack of Response with Fluoxetine predict the same will happen with Sertraline?. *J. Clin. Psychiatry* 1996; 57 (2):67-71.
29. León, C., Vinuesa, R., Riofrío, I. Cueva, W. Valdez, V. Cornejo, C. Collantes, J. Depresión Mayor: Tratamiento con sertralina en la consulta externa de psiquiatría. *Psiquiatría* 1997: 13 Suppl. 1997: p. 13-18.
30. Yépez, LE., León, J., Téllez, J., Gómez, P., Atalaya, F., Castrillón, E. Eficacia y Tolerabilidad de Sertralina en Depresión Moderada y Severa. *Psiquiatría* 1997:13 Suppl. 1997: p. 47-55.