11241 10

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

"CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"

I. S. S. S. T. E.

"ESTUDIO CONTROLADO DOBLE CIEGO SERTRALINA-NICOTINA VS. PLACEBO-NICOTINA EN GRANDES FUMADORES CON RASGOS OBSESIVO COMPULSIVO. Reporte Preliminar"

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

**C L I N I C A**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

**ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA**

P R E S E N T A :

**DR. GERMAN GARCIA RUIZ**

MEXICO, D.F. DICIEMBRE 1999

ISSSTE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

276795

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**
**Tesis Digitales**
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES AL SERVICIO DEL ESTADO

# "ESTUDIO CONTROLADO DOBLE CIEGO SERTRALINA-NICOTINA VS PLACEBO-NICOTINA EN GRANDES FUMADORES CON RASGOS OBSESIVO COMPULSIVOS. Reporte Preliminar"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE

P R E S E N T A :

DR. GERMAN GARCÍA RUÍZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

ASESOR DE TESIS: DRA. MARÍA DEL CARMEN LARA
ASESOR METODOLÓGICO: DRA. MARTHA G. OCHOA MADRIGAL
INVESTIGADOR ASOCIADO: DR. HÉCTOR ARREOLA MUCIÑO

**I.S.S.S.T.E.**
**SUBDIRECCION GENERAL MEDICA.**
**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ**
Subdirección de Enseñanza e Investigación.

**DR. RAUL ARNOLDO ESPARZA AVILA**
Coordinador de Enseñanza.

**DR. LUIS FELIPE MONTAÑO ESTRADA**
Coordinación de Investigación.

**DR. JAVIER VALENCIA GRANADOS**
Profesor Titular del Curso.

**DRA. MARTHA GEORGINA OCHOA MADRIGAL**
Asesor de Tesis.

**DR. GERMAN GARCIA RUIZ**
Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA, PSICOLOGIA Y SALUD MENTAL

**DR. RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ**
Profesor Titular del Curso.

---

**DR. ALEJANDRO DIAZ MARTINEZ**
Departamento de Psiquiatría, Psicología y Salud Mental.

---

**ASESORES DE TESIS:**

**METODOLÓGICO: DRA. MARIA DEL CARMEN LARA.**

---

**TEÓRICO: DRA. MARTHA GEORGINA OCHOA MADRIGAL.**

---

# DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

In Memoriam:

**A MI MADRE, MI QUERIDA TIA LUISA Y A MI PADRE.(QEPD).**

Con perenne agradecimiento a mi
queridísima esposa
**MARIA DEL CARMEN**
por su apoyo incondicional.

A mis adorados hijos:
**MARY CARMEN e IVAN**
que siempre han sido
motivo de mi inspiración.

A mis hermanos:
**ALMA y JAVIER**
por su valioso apoyo.

Mención especial para mi hermano:
**SALVADOR TELLEZ**
por su ejemplo de superación.

Con admiración y respeto
al Maestro:
**DR. RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ.**

Agradecimiento especial
A la **DRA. MARIA DEL CARMEN LARA**
por su invaluable apoyo y
supervisión.

Agradecimiento especial a la **DRA. MARTHA GEORGINA OCHOA MADRIGAL.** Por su apoyo de siempre y supervisión.

A la **DRA. CLAUDIA FOILLOUX MORALES** por su valiosa asesoría.

Al **DR. GILBERTO GARCIA GONZALEZ** profesor y asesor de siempre.

Al **DR. MARCO IBAÑEZ** Profesor distinguido y asesor perenne.

Al **DR. HECTOR ARREOLA MUCIÑO** por su inestimable participación y asesoría.

## INDICE


RESUMEN..... I

ABSTRACT..... III

INTRODUCCION..... 1

MATERIAL Y METODOS..... 6

RESULTADOS..... 7

DISCUSION..... 11

BIBLIOGRAFIA..... 15

## RESUMEN:

Objetivo: Comparar la eficacia de sertralina más nicotina vs placebo más nicotina en el tratamiento de pacientes con rasgos obsesivo compulsivos dentro de un programa de abandono de hábito tabáquico.

Material y Métodos: Estudio prolectivo, longitudinal, con asignación aleatoria, con grupo placebo, doble ciego. Criterios de inclusión: a) rasgos obsesivo compulsivos, con calificación de 20 en la escala de Yale-Brown, b) fumadores de > 15 cigarrillos/día por más de 2 años, c) edad 18 a 60 años, d) género masculino o femenino. Al ingreso al estudio se les evaluó mediante la escala de Yale-Brown, se realizaron sesiones de autoayuda con duración de una hora dos veces por semana durante un mes, se les distribuyó de forma aleatorizada y doble ciego a dos grupos de tratamiento: grupo A Sertralina 50 mg/día más Nicotina goma de mascar y grupo B Placebo 1 tableta/día más Nicotina goma de mascar. Se midió el número de goma de nicotina consumida por día durante el período de tratamiento. Al término del periodo de tratamiento se realizó nuevamente una determinación con la escala de Yale-Brown. El grupo continuó el tratamiento durante 6 meses, sin reuniones de autoyuda.

Análisis estadístico: Univariado medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la escala de medición de las variables. Bivariado ANOVA, $X^2$, t student, Prueba de rangos de Wilcoxon de una cola, de acuerdo a la escala de medición de cada variable.

Resultados: Se ingresaron al estudio 20 pacientes, de los cuales 6 pacientes se retiraron antes de iniciar el tratamiento. Ingresaron al período de estudio 14 pacientes, el promedio de edad en el grupo Sertralina X= 40.14 ± 6.07 años, y en el grupo Placebo X= 53.0 ± 10.77 años, la distribución por sexo en ambos grupos femenino 5 pacientes (71.4%), masculino 2 pacientes (28.6%). El tiempo de hábito tabáquico fue en el grupo Sertralina X= 22 ± 7.51 años, mientras en el grupo Placebo 34.29 ± 10.72 años (p= 0.063). La calificación inicial de la escala Yale-Brown en el grupo Sertralina 27.0 ± 2.08 puntos, y en el grupo Placebo X= 27.29 ± 6.73 puntos (p= 0.8927); la escala de tolerancia de Fagestrom en el grupo Sertralina X= 5.86 ± 1.68

puntos, y en el grupo Placebo X= 5.57 ± 1.27 puntos (p= 0.6726). El consumo de goma de mascar durante el periodo de estudio no mostró diferencia estadística significativa durante las primeras 2 semanas de tratamiento, al inicio de la tercera semana de tratamiento el grupo Sertralina con mediana de 1 goma/día y el grupo Placebo mediana de 2 gomas/día (p= 0.047), conservando la diferencia significativa intergrupos hasta la semana 4 (visita 8) con mediana de 0 gomas/días en el grupo Sertralina y 1 goma/día en el grupo Placebo (p= 0.04). Hubo diferencia estadísticamente significativa en el consumo de gomas de mascar en relación a la basal a partir de la visita 5 en el grupo Sertralina, y a partir de la visita 8 en el grupo Placebo. La calificación de Yale-Brown al término del periodo de tratamiento en el grupo Sertralina con X= 17.71 ± 9.46 puntos, y en el grupo Placebo X= 24.57 ± 8.6 puntos, con diferencia estadística con respecto a la basal en el grupo S p= 0.029, y no en el grupo P p= 0.277, mostrando diferencia significativa intergrupos p= 0.03.

Conclusiones: La sertralina a dosis de 50 mg/día parece ser eficaz en el manejo de pacientes con hábito tabáquico crónico intenso con rasgos obsesivo-compulsivo.

Palabras clave: Rasgos obsesivo compulsivos, tabaquismo, Sertralina, Placebo

**ABSTRACT:**

Objective: To evaluate the efficacy of Sertraline plus Nicotine chewing gum VS Placebo plus Nicotine chewing gum in patient with obsessive-compulsive disorder.

Material and Methods: Prospective, longitudinal, randomized, comparative, with placebo group, double blind study. Inclusion criteria 1) obsessive-compulsive disorder, with score of 20 in the scale of Yale-Brown, 2) smokers of > 15 cigarettes/day for more than 2 years, c) age 18 to 60 years, d) gender male or female. To beginning the study assessment score by means the scale of Yale-Brown, they were carried out sessions of self-help with duration of an hour two times a week during a month, distributes them of randomized and double blind distribution for two groups of treatment: group a) Sertralina 50 mg/day plus Nicotine chewing gum, and group b) Placebo 1 tablet/day plus Nicotine chewing gum. Assessment the number of chewing gum consumed per day during the treatment period. To finish the treatment period assessment the score of the scale of Yale-Brown. Following the treatment during 6 months, without meetings of self-help session.

Statistical Analysis: Unvaried measured of central tendency and dispersion according unit to the medition of the variables. Bivariad ANOVA, $X^2$, t student, Wilcoxon ranks test one tail.

Results: They were enrolled 20 patients, and 6 patients retired their consents before beginning the treatment. Assessment 14 outpatients, aged in S group X= 40.14 ± 6.07 years, and in P group X= 53.0 ± 10.77 years, the distribution for sex in both groups female 5 patients (71.4%), male 2 patients (28.6%). Smoking time in the S group was X= 22 ± 7.51 years, and in the P group was 34.29 ± 10.72 years (p= 0.063). The initial score of Yale-Brown scale in the S group was 2.08 points, in the P group was X= 27.29 ± 6.73 points (p= 0.8927); the score in the Fagestrom tolerability scale in the S group was X= 5.86 ± 1.68 points, and in the P group was X= 5.57 ± 1.27 points (p= 0.6726). The chewing gum consumed during treatment period don't show statistical difference during the first 2 weeks of study, to beginning the 3rd treatment week in the S group median 1 gum/day and in the P group median to 2 gum/day (p= 0.047), the statistical difference persist during treatment period week 4 (visit 8) with median to 0 gum/day S group and 1 gum/day in P group (p= 0.04) intergroup. In both treatment groups with

statistical difference, in S group in the visit 5 and in the P group in the visit 8. The score of the Yale-Brown scale to finish first study period, in the S group was X= 17.71 ± 9.46 points, and in the P group was X= 24.57 ± 8.6 points, with statistical difference to the basal in-group S p= 0.029, and intergroup p= 0.03.

Conclusion: The sertraline to dose of 50 mg/ day seems to be effective in the treatment of obsessive-compulsive disorder patients with smoke habit.

Key words: Obsessive-compulsive disorder, smoking, Sertralina, Placebo.

## INTRODUCCIÓN:

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es una enfermedad psiquiátrica compleja caracterizada por pensamientos obsesivos intrusivos y comportamientos ritualísticos obsesivos [1]. La prevalencia es de 2-3% en la población general. El TOC es más común que algunas enfermedades como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, lo que representa un costo social y económico alto [2].

El espectro del TOC incluye varios trastornos relacionados que comparten algunos aspectos como edad de inicio, historia familiar, comorbilidad, cuadro clínico y respuesta a farmacoterapia y a terapias del comportamiento [2]. Existen varias vías de investigación, en relación a la patogénesis del TOC. Los estudios neurobiológicos invocan la anormalidad del sistema serotoninérgico, en particular la hipersensibilidad de los receptores postsinápticos de 5-HT [3]. Esto se apoya por la demostración de la eficacia terapéutica de los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) [4].

La evidencia más completa sobre el papel de la 5-HT proviene de los hallazgos clínicos de síntomas de TOC, en trastornos de los ganglios basales, así como en Guilles de la Tourette y Enfermedad de Parkinson postencefalítica. La asociación de estos trastornos al TOC y de los beneficios terapéuticos adicionales obtenidos con la coadministración de los bloqueadores de la dopamina nos da la pauta al respecto [5].

Se han observado alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con TOC [5], los análisis químicos de LCR mostraron niveles bajos de tiramina en controles, y bajos niveles de ácido homovanílico en 33 pacientes con Guilles de la Tourette.

Han sido asociados factores inmunológicos al TOC; se han visto en alteraciones de los ganglios basales como Corea de Sydenham y la Fiebre Reumática en los que se presentan síntomas de

síntomas de TOC en 70% de los casos [6].

Los aspectos radiológicos relevantes encontrados son un menor tamaño del núcleo caudado, referido en 33 pacientes con TOC [7]. Los estudios PET han demostrado anormalidades metabólicas con niveles elevados de glucosa en el núcleo caudado y el giro orbital, en comparación con controles [8].

En el aspecto genético, los estudios iniciales de Aubrey Lewis 1936, demostraron una mayor prevalencia de TOC en familiares en primer grado de pacientes con TOC [9].

Entre los trastornos relacionados al TOC se incluye el Trastorno dismórfico corporal, Hipocondriasis, Anorexia Nerviosa, Comedores compulsivos, TOC ilusional, TOC esquizotípico, Esquizofrenia obsesiva, Guilles de la Tourette, Corea de Sydenham, Enfermedad de Huntington, Trastornos de los ganglios basales, Autismo y Trastornos generalizados del desarrollo, Tricotilomania, Juego patológico, Conducta autodestructiva, Cleptomanía, Compras compulsivas, Compulsión sexual [2].

Estos trastornos representan un problema de salud mental, impactando a la sociedad, a los individuos y a sus familias, siendo todos ellos poco reconocidos y diagnosticados, es importante reconocerlos por tener comorbilidad con depresión, y ansiedad [10].

Es importante el grado de incremento potencial de abuso de drogas y dependencia en pacientes con TOC. El abuso de drogas es mayor en sujetos con trastornos del humor y angustia de inicio en la adolescencia, que en sujetos con estos mismos trastornos de inicio en la edad adulta [11]. Un patrón similar se ha visto en TOC.

Existen intervenciones psicoterapéuticas efectivas para los pacientes con TOC. La terapia de grupo y los grupos de autoayuda, incrementan la utilización de servicios profesionales de salud mental por los miembros [12].

Desde el punto de vista de tratamiento farmacológico la clomipramina, un antidepresivo tricíclico (ATC) que inhibe la recaptación neuronal presináptica de serotonina y adrenalina, demostró su eficacia en el TOC, desde 1968 pero no fue sino hasta 1980 en un estudio doble ciego en que la clomipramina demostró superioridad sobre el placebo en el tratamiento de los síntomas del TOC [13].

Flament y cols. en 1985 [14], demostraron la eficacia de la clomipramina en 19 niños con TOC.

La mianserina demostró cierta eficacia en el tratamiento del TOC superior al placebo [15].

Los IMAO, en particular la fenelzina tiene una eficacia comparable a la clomipramina en el tratamiento del TOC [16].

Dentro del tratamiento del TOC, tenemos en las últimas dos décadas terapias efectivas. Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) han demostrado seguridad y efectividad en tratamiento a corto plazo en TOC [4].

La sertralina, un derivado de la naftilamina, pertenece a la clase de fármacos colectivamente llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] (ISRS), grupo de compuestos estructuralmente heterogéneos. Los ISRS se desarrollaron inicialmente para el tratamiento de la depresión y se ha reconocido que son mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos (ATC) [17]. Recientemente la sertralina y el ISRS fluvoxamina [18-20], paroxetamina [21] y fluoxetina [22,23] fueron valoradas en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) [24].

Aunque no se ha establecido definitivamente la causa del TOC, se cree que está involucrada una alteración del funcionamiento serotoninérgico [25,26]. La llamada hipótesis de la serotonina en el TOC se basa principalmente en la mejoría demostrada en los síntomas del TOC en los pacientes tratados con fármacos que son potentes inhibidores de la recaptación de la

serotonina en el cerebro [27].

El mecanismo exacto de la acción de sertralina para lograr la mejoría clínica en los pacientes con TOC no se ha dilucidado por completo. La sertralina tiene una elevada afinidad por el transportador de la serotonina, que produce inhibición de la captación de la serotonina a través de las membranas celulares [28-30]. En el corto plazo, el aumento de los niveles de serotonina en la sinápsis parece activar los auto-receptores somatodendríticos e inhibir subsecuentemente la descarga serotoninérgica neuronal [31,32].

La sertralina no mostró afinidad marcada por varios tipos de neurotrasmisores centrales, incluyendo 5-$HT_{1\alpha}$ [33], 5-$HT_{1\beta}$, 5-$HT_2$, y los receptores $H_1$ de la histamina, muscarínicos y $D_2$ de la dopamina, así como los $\alpha$1, $\alpha$2 y $\beta$-adrenérgicos *in vitro*, en estudios de unión a radioligandos [33-36]. Debido a su falta de afinidad de una unión apreciable por los receptores muscarínicos e histamínicos a diferencia de los ATC, la sertralina no se asocia a los efectos adversos anticolinérgicos, cardiovasculares y sedantes que caracterizan los perfiles de tolerancia de los ATC.

Se ha propuesto que la sertralina podría tener un efecto ansiolítico [37]. Un estudio *in vivo* mostró disminución de la expresión del ARNm de la descarboxilasa del ácido glutámico en el cerebro de la rata después de la administración intraperitoneal de sertralina en el largo plazo [38]. Puesto que esta enzima está involucrada en la síntesis del ácido $\gamma$-aminobutírico (GABA), parece que la sertralina puede ejercer efectos ansiolítico en pacientes con TOC a través de la vía neuronal GABA [38].

En grandes grupos de tratamiento controlados para el TOC la sertralina ha demostrado ser superior a la clomipramina [39].

En el presente estudio se utiliza la sertralina que ha demostrado su utilidad en el tratamiento del

La incidencia y prevalencia de fumadores en el país es muy alta y a pesar de campañas masivas para descontinuar el uso de tabaco, la adicción al tabaco continua siendo un problema de salud.

Tomando en cuenta que muchos fumadores han decidido ingresar a programas antitabaquismo y que a pesar de obtener buenos resultados durante la fase de terapia, existen muchas recaidas y considerándose que mucho de ello se debe a la asociación importante de rasgos obsesivo compulsivos entre los fumadores, el presente estudio viene a ser una alternativa para el tratamiento de esta adicción tan difundida.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia de sertralina más Nicotina vs Nicotina más Placebo en la disminución de los rasgos obsesivo-compulsivos, y en el uso de nicotina, en grandes fumadores con rasgos obsesivo compulsivos que se encuentran dentro de un programa de retiro de hábito tabáquico.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio prolectivo, longitudinal, con asignación aleatoria, con grupo placebo, doble ciego en la consulta externa del Hospital "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez". Previa firma de la forma de consentimiento informado escrito, quienes cumplieron los siguientes criterios de inclusión: a) rasgos obsesivo compulsivos, con calificación de 20 en la escala de Yale-Brown [18], b) fumadores de > 15 cigarrillos/día por más de 2 años, c) edad 18 a 60 años, d) género masculino o femenino. Al ingresar al estudio se les evaluó mediante la escala de Yale-Brown, y una determinación de la encuesta de Adicción de Fagestrom [40]. Se realizaron sesiones de autoayuda con duración de una hora dos veces por semana durante un mes, se les distribuyó de forma aleatorizada y doble ciego a: grupo A Sertralina (S) 50 mg/día más Nicotina goma de mascar y grupo B Placebo (P) 1 tableta/día más Nicotina goma de mascar. Durante las sesiones se administró la dosis correspondiente al día, de acuerdo a los requerimientos del paciente, y al término de la misma se entregó el medicamento y las gomas de mascar de nicotina correspondientes a una semana de tratamiento. Se midió el número de goma de nicotina consumida por día durante el período de tratamiento. Al término del período de tratamiento se realizó nuevamente una determinación con la escala de Yale-Brown. El grupo continuó el tratamiento durante 6 meses, sin reuniones de autoyuda.

Análisis estadístico: Univariado medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la escala de medición de las variables. Bivariado ANOVA, $X^2$, t student, Prueba de rangos de Wilcoxon de una cola, de acuerdo a la escala de medición de cada variable.

## RESULTADOS:

En el periodo comprendido de Febrero a Marzo de 1999 ingresaron 20 pacientes de los cuales 6 se retiraron previo al inicio del tratamiento. No hubo diferencias estadísticas entre los pacientes que abandonaron el estudio, y los que se incluyeron en el mismo, tanto en las calificaciones de la Escala de Yale Brown, ni tiempo de hábito tabáquico, pero si en la calificación en la Escala de Fagestrom a favor del grupo que abandonó el estudio (p= 0.02) (Cuadro 1).

**Cuadro 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN TOTAL.**

| VARIABLE | MEDIA (D.E.) | | RANGO | | P |
|---|---|---|---|---|---|
| | Abandono (n= 6) | Incluido (n= 14) | Abandono | Incluido | |
| EDAD (años) | 45.66 (7.25) | 46.57 (10.73) | 38-57 | 32-63 | 0.24 |
| YALE BROWN (puntos) | 26 (0.89) | 27.14 (4.79) | 25-27 | 20-39 | 0.89 |
| FAGESTROM (puntos) | 8.83 (1.3) | 5.71 (1.44) | 7-11 | 4-9 | 0.02 |
| TABAQUISMO (años) | 26.33 (7.06) | 28.14 (10.9) | 20-39 | 14-45 | 0.24 |

Ingresaron 14 pacientes al estudio, con un rango de edad de 32 a 63 años, X= 47.43 ± 11 años, la distribución por sexo fue masculino 4 pacientes (28.57%), femenino 10 pacientes (71.43 %). La edad del grupo Sertralina (S) X= 40.14 ± 6.07 años (rango 32 a 48 años), y en el grupo Placebo (P) X= 53.0 ± 10.77 años (rango 40 a 63 años) (p= 0.63) (Cuadro 2); la distribución por sexo en el grupo Sertralina femenino 5 (71.4%), masculino 2 (28.6%); y en el grupo Placebo femenino 5 (71.4%), masculino 2 (28.6%) (p= 1.00).

La duración del hábito tabáquico, en el grupo sertralina X= 22.0 ± 7.51 años (rango 14 a 35 años), y en el grupo placebo 34.29 ± 10.72 años (rango 20 a 45 años) (p= 0.063) (Cuadro 2).

La calificación basal de la escala de Yale Brown en el grupo sertralina con una calificación X= 27.0 ± 2.08 puntos (rango 25 a 30 puntos), mientras en el grupo placebo X= 27.29 ± 6.73 puntos (rango 20 a 40 puntos) (p= 0.8927). El cuestionario de Adicción de Fagestrom mostró las siguientes calificaciones basales en los grupos: sertralina X= 5.86 ± 1.68 puntos (rango 4 a

9 puntos), y en el grupo placebo X= 5.57 ± 1.27 puntos (rango 4 a 7 puntos) (p= 0.6726) (Cuadro 2).

**Cuadro 2. CARACTERÍSTICAS BASALES POR GRUPO DE TRATAMIENTO.**

| VARIABLE | MEDIA (D.E.) | | RANGO | | P |
|---|---|---|---|---|---|
| | Sertralina | Placebo | Sertralina | Placebo | |
| EDAD (años) | 40.14 (6.07) | 53.0 (10.77) | 32 a 48 | 40 a 63 | 0.63 |
| YALE BROWN (puntos) | 27.0 (2.08) | 27.29 (6.73) | 25 a 30 | 20 a 40 | 0.89 |
| FAGESTROM (puntos) | 5.86 (1.68) | 5.57 (1.27) | 4 a 9 | 4 a 7 | 0.67 |
| TABAQUISMO (años) | 22.0 (7.51) | 34.29 (10.72) | 14 a 35 | 20 a 45 | 0.06 |

El consumo de goma de mascar de nicotina durante el período de tratamiento tuvo el siguiente comportamiento en ambos grupos. En el grupo Sertralina durante la primera visita de autoayuda mediana de 2 gomas/día, varianza 0.619 (rango 0 a 2), en el grupo placebo durante el mismo período de tratamiento mediana de 2 gomas/día, varianza 0.571 (rango 0 a 2), intergrupo (p= 0.569). Durante la segunda visita de autoayuda el consumo en el grupo Sertralina mediana de 2 gomas/día, varianza 0.238 (rango 1 a 2) (p= 0.356 con respecto a la visita 1), mientras en el grupo Placebo mediana de 2, varianza 0 (rango 2), (p= 0.356 con respecto a la visita 1), intergrupos (p= 0.172). Durante la tercera visita de autoayuda el consumo referido fue en el grupo Sertralina mediana de 2 gomas/día, varianza 0.905 (rango 0 a 2) (p= 0.356 con respecto a la visita 1), y en el grupo placebo mediana 2 gomas/día, varianza 0.238 (rango 1 a 2) (p= 1.00 con respecto a la visita 1), intergrupos (p= 0.289). Al momento de la visita cuatro en el grupo Sertralina mediana de 1 goma/día, varianza 0.476 (rango 0 a 2) (p= 0.103 con respecto a la visita 1), y en el grupo Placebo mediana de 1, varianza 0.286 (rango 1 a 2) (p= 0.3613 con respecto a la visita 1), intergrupos (p= 0.172). En la visita 5, el consumo en el grupo sertralina fue mediana 1 goma/día, varianza 0.286 (rango 0 a 1) (p= 0.017 con respecto a la visita 1), mientras en el grupo placebo mediana 1 goma/día, varianza 0.238 (rango 1 a 2) (p= 0.200 con respecto a la visita 1), intergrupos (p= 0.047). En la 6a. visita de autoayuda, e consumo del grupo Sertralina mediana 0 goma/día, varianza 0.571 (rango 0 a 1) (p= 0.015) con respecto a la visita 1, y en el grupo Placebo mediana 1 goma/día,

varianza 0.476 (rango 0 a 2) (p= 0.172 con respecto a la visita 1), intergrupos (p= 0.04). El consumo referido en la séptima visita de autoayuda fue en el grupo sertralina mediana de 0 goma/día, varianza 0.143 (rango 0 a 1) (p= 0.004 con respecto a la visita 1), mientras en el grupo placebo mediana 1 goma/día, varianza 1 (rango 0 a 2) (p= 0.094 con respecto a la visita 1), intergrupos (p= 0.04). Y finalmente al momento de la 8a. visita de autoayuda, en el grupo sertralina se refirió el siguiente consumo mediana 0, varianza 0.143 (rango 0 a 1) (p= 0.004 con respecto a la visita 1), y en el grupo placebo mediana 1 goma/día, varianza 0.571 (rango 0 a 2) (p= 0.018 con respecto a la visita 1), intergrupos (p= 0,04); Figura 1 (Cuadro 3).

**CUADRO 3 . CONSUMO DE GOMA DE MASCAR POR GRUPO DE TRATAMIENTO POR VISITA.**

| GRUPO DE TRATAMIENTO | VISITA | MEDIANA (VARIANZA) | RANGO | Wilcoxon P Intragrupo | Wilcoxon P Intergrupo |
|---|---|---|---|---|---|
| Sertralina | 1 | 2 (0.619) | 0 - 2 | | 0.569 |
| Placebo | | 2 (0.5719) | 0 - 2 | | |
| Sertralina | 2 | 2 (0.238) | 1 - 2 | 0.356 | 0.172 |
| Placebo | | 2 (0) | 2 | 0.356 | |
| Sertralina | 3 | 2 (0.905) | 0 - 2 | 0.356 | 0.289 |
| Placebo | | 2 (0.238) | 1 - 2 | 1.0 | |
| Sertralina | 4 | 1 (0.476) | 0 - 2 | 0.1093 | 0.172 |
| Placebo | | 1 (0.286) | 1 - 2 | 0.361 | |
| Sertralina | 5 | 1 (0.286) | 0 - 1 | 0.017 | 0.047 |
| Placebo | | 1 (0.238) | 1 - 2 | 0.20 | |
| Sertralina | 6 | 0 (0.571) | 0 - 1 | 0.015 | 0.04 |
| Placebo | | 1 (0.476) | 0 - 2 | 0.172 | |
| Sertralina | 7 | 0 (0.143) | 0 - 1 | 0.004 | 0.04 |
| Placebo | | 1 (1) | 0 - 2 | 0.094 | |
| Sertralina | 8 | 0 (0.143) | 0 - 1 | 0.004 | 0.04 |
| Placebo | | 1 (0.571) | 0 - 2 | 0.018 | |

La calificación en la escala de Yale-Brown, al término del período de estudio inicial, tuvo las siguientes calificaciones en el grupo Sertralina X= 17.71 ± 9.46 puntos (rango 12 a 39 puntos) (p= 0.029), mientras que en el grupo Placebo X= 24.57 ± 8.4 puntos (rango 13 a 40 puntos) (p= 0.277), intergrupo (p= 0.03), Figura 2 (Cuadro 4).

CUADRO 4. COMPARACIÓN DE PUNTUACIÓN DE LA ESCALA DE YALE BROWN BASAL VS VISITA 8.

| GRUPO DE TRATAMIENTO | MEDIA (D.E.) | | RANGO | | P Intragrupo | P Intergrupo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basal | Visita 8 | Basal | Visita 8 | | |
| Sertralina | 27.0 (2.08) puntos | 17.71 (9.46) | 25 a 30 puntos | 12 - 39 | 0.029 | 0.03 |
| Placebo | 27.29 (6.73) puntos | 24.57 (8.4) | 20 a 40 puntos | 13 - 40 | 0.277 | |

## DISCUSIÓN:

El TOC es un trastorno relativamente frecuente, que se caracteriza por pensamientos intrusos, recurrentes y persistentes, e imágenes o impulsos (obsesiones) que evocan ansiedad y molestia. Los comportamientos estereotipados ritualísticos (compulsiones), reconocidos como irracionales o excesivos, se realizan para aliviar la ansiedad asociada a la obsesión [41,42].

Se empleo la escala de Yale Brown de obsesión – compulsión, una escala clínica de 10 puntos diseñada para supera las limitaciones de otras escalas utilizadas para evaluar los síntomas de TOC. Esta escala es considerada como un instrumento confiable y válido para medir la severidad de los síntomas de TOC, sin estar influenciada por su tipo [43,44].

La terapia conductual puede ser útil como estrategia de primera líneas en algunos pacientes con TOC o puede emplear como auxiliar del tratamiento farmacológico [45]. Se observó una diferencia estadística significativa en el consumo de gomas de mascar de nicotina basal comparada con la de la visita 8 de tratamiento. Sin embargo, a pesar del éxito documentado de esta doble estrategia, la adherencia a la terapia conductual puede ser onerosa para algunos pacientes, y por otra parte existen pocos terapeutas entrenados para llevar a cabo este tratamiento. Por lo que, el tratamiento farmacológico solo, puede ser el único enfoque de manejo factible para muchos pacientes. Aunque el TOC fue considerado refractario a la mayoría de los tipos de tratamiento, los avances recientes en la farmacoterapia y en el desarrollo de los ISRS han logrado que muchos pacientes puedan ser tratados ahora eficazmente.

Aunque desde la década de los 70' la clomipramina ha demostrado su eficacia en el TOC, no fue hasta 1980, en un estudio doble ciego en el que la clomipramina demostró superioridad sobre el placebo en el tratamiento de los síntomas del TOC [13]. Y es el único fármaco con el cual se ha comparado la sertralina en esta indicación.

Otros estudios como los de Flament y cols. en 1985 [14], demostraron la eficacia de la clomipramina en TOC. La mianserina demostró cierta eficacia en el tratamiento del TOC superior al placebo [15]. Los IMAO, en particular la fenelzina tiene una eficacia comparable a la clomipramina en el tratamiento del TOC [16].

Dentro del tratamiento del TOC, tenemos en las últimas dos décadas terapias efectivas, los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) han demostrado seguridad y efectividad en tratamiento a corto plazo [4]. Recientemente la sertralina y el ISRS fluvoxamina [18-20], paroxetamina [21] y fluoxetina [22,23] fueron valoradas en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) [24].

El mecanismo exacto de la acción de sertralina para lograr la mejoría clínica en los pacientes con TOC no se ha dilucidado por completo. La sertralina tiene una elevada afinidad por el transportador de la serotonina, que produce inhibición de la captación de la serotonina a través de las membranas celulares [28-30]. En el corto plazo, el aumento de los niveles de serotonina en la sinápsis parece activar los auto-receptores somatodendríticos e inhibir subsecuentemente la descarga serotoninérgica neuronal [31,32].

En grandes grupos de tratamiento controlados para el TOC la sertralina ha demostrado ser superior a la clomipramina en estudios controlados [39].

Es importante señalar que en la literatura no existe un reporte del empleo de la sertralina en el tratamiento de grandes fumadores con rasgos obsesivos, por lo que nuestro estudio es pionero en este ámbito terapéutico.

Inicialmente ingresaron 20 pacientes al estudio de los cuales 6 abandonaron previo al inicio del tratamiento, dentro de las características clínicas basales no se observó diferencia entre los pacientes que se retiraron con los pacientes que se mantuvieron dentro del estudio, excepto en

la calificación obtenida en la encuesta de Adicción de Fagestrom que fue mayor en el grupo de pacientes que se retiraron del estudio (p= 0.02), lo que podría explicar esta situación al tener una menor tolerancia a la ansiedad que acompaña el retiro del hábito tabáquico.

Entre los 14 pacientes que ingresaron al periodo de tratamiento, no se observó diferencia estadística en la composición de los grupos con relación a edad, ni en la distribución por sexo. Tampoco se apreció diferencia estadística significativa en la duración del hábito tabáquico, ni en las calificaciones de la escala de Yale-Brown, ni en la de Adicción de Fagestrom, lo cual permite establecer una comparabilidad adecuada entre los dos grupos.

El efecto terapéutico de la sertralina puede apreciarse en la disminución en el consumo de nicotina. Donde se apreció diferencia estadística significativa fue en el consumo de goma de mascar de nicotina, a partir de la visita 5 que corresponde al inicio de la tercera semana de tratamiento, en el grupo sertralina con respecto a la basal, manteniéndose hasta el término del período inicial de estudio, en el grupo con placebo, la diferencia estadística solo se observó al final de la semana 4 de tratamiento.

La diferencia estadística significativa también se observó en la comparación intergrupo a partir de la visita 5 manteniéndose hasta el término del período inicial de estudio. Con lo cual podríamos apoyar que el inicio del efecto terapéutico se logra a partir de la tercera semana de tratamiento.

La eficacia de la sertralina en este grupo de pacientes, es adecuada ya que es bien conocido que el empleo de placebo en pacientes con alteraciones obsesivo-compulsivo tiene una respuesta adecuada, en nuestros pacientes dicha eficacia solo se observó con significancia estadística al término de la semana 4 de tratamiento. Ya que como lo refiere Flament [14], el efecto terapéutico puede lograrse mediante mecanismos independientes al efecto antidepresivo de estos fármacos. Los medicamentos del grupo de inhibidores selectivos de la recaptura de

compulsivos, de forma equiparable a los hallazgos de nuestro estudio [4, 18].

Varios estudios alatorios, doble ciego, controlados con placebo han evaluado la eficacia de sertralina en paciencia con diagnostico de TOC [46,47 - 50]. Los estudios iniciales documentaron la eficacia de sertralina -< 12 semanas de tratamiento, y los estudios más recientes evaluaron la eficacia a largo plazo > 1 año [49] o dos años [50]. En el estudio de Chouinard y cols. [47], se observó en la semana 8 de tratamiento una reducción de la puntuación de la escala de Yale Brown significativamente mayor en el grupo sertralina que en el grupo placebo mismos resultados observados en nuestro estudio. En el estudio de Greist y cols. [48] se observó mejoría en la escala de Yale Brown a partir de la tercer semana de tratamiento en el grupo sertralina en comparación con el grupo placebo.

Asimismo en virtud de que la sertralina ha sido utilizada con éxito en otros trastornos relacionados al TOC, descritos en la introducción, y apreciandose que otros ISRS han mostrado eficacia para disminuir la dependencia por la nicotina y por ende para descontinuar el hábito tabáquico en pacientes que no presentan ningún trastorno psiquiátrico.
Por lo anterior habrá que evaluar en estudios posteriores la utilidad de sertralina en pacientes fumadores que muestren interés en descontinuar el hábito tabáquico en la población abierta.

Aunque se trata de una muestra pequeña los resultados apoyan la eficacia de la sertralina en el tratamiento de grandes fumadores con rasgos obsesivo compulsivos. De manera significativa la sertralina produjo una disminución en la sintomatología obsesiva y una disminución en el consumo de nicotina.

Concluimos que la sertralina a dosis de 50 mg/día parece ser eficaz en el manejo de pacientes con hábito tabáquico crónico intenso con rasgos obsesivo – compulsivo.

## BIBLIOGRAFÍA:


1. Fals-Stewart W, Lucente S. Behavioural group therapy with obsessive-compulsives an overview. J Group Psychother 1994; 44: 35-51.
2. Hollander E, Wong CM. Introducction. Obsessive compulsive spectrum disorders. J Clin Psychyatry 1995; 56 (Suppl 4): 3-6.
3. Zohar J, Insel TR, Bergman KF, et al. Anxiety and cerebral blood flow during behaviour challenge. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 505-10.
4. Greist JH, Chouinard G, Duboffe, et al. Double blind parallel comparison of three doses of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. Arch Psychiatry 1995; 52; 289-95.
5. Leckman JF, Goodman WK, Anderson GH, et al. Cerebrospinal fluid biogenic amines in obsessive-compulsive disorder: Tourettes syndrome and healthy controls. Neuropsychopharmacol 1995; 12: 73-86.
6. Swedo SE, Leonardo H, Shapiro MB, et al. Sydenhams chorea physical psychological symptoms of St Vitus dance. Paediatrics 1993; 91: 706-13.
7. Robinson D, Wu H, Munne RA, et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. Arch Psychiatry 1995; 52:393-8.
8. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, et al. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorders. A comparison with rates unipolar depression and normal controls. Arch Psychiatry 1987; 44: 211-8.
9. Lewis A. Problems of obsessive illness. Proc R Soc Med 1936; 29: 225-6.
10. Pigott TA, Heureux F, Dubbert B, et al. Obsessive compulsive disorder comorbid conditions. J Clyn Psychiatry 1994; 55(Suppl 10): 15-27.
11. Burke JD, Burke KC, Raes DS. Increased rates of drugs abuse and dependence after onset of mood anxiety disorders in adolescence. Hosp-community Psychiatry 1994; 45: 451-5.

12. Wollert R. The role of self-help groups in the delivery of mental health services. in Self-help mental health servicesworkshop. Washington, 1990. Maryland division of biometry and applied sciences, National Institute of Health.

13. Montgomery SA. Clomipramine in obsessional neurosis. A placebo controlled trial, Pharm Med 1980; 1: 189-92.

14. Flament MF, Rapoport JL, Berg JG, et al. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. Arch Gne Psychiatry 1985; 42: 977.

15. Jaskari MO. Observations on mianserin in the treatment of obsessive neuroses. Curr Med Res Opin 1980; 6: 128-131.

16. Vallejo J, Olivares J, Marcos, et al. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compusive disorder. A controlled clinical trial. Br J Psychiatry 1992; 161: 665-670.

17. Davis R, Wilde ML. Sertraline: a pharmacoeconomic evaluation of its use in depression. PharmacoEconomics 1996; 10 409-31.

18. Goodman WK, Price LH, Rasmusseen SA, et al. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double blind comparison with placebo. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 36-44.

19. Goddman WK, Price LH, Delgado PL, et al. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsesive-compulsive disorder: comparison of fluvoxamine and desipramine. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 577-85.

20. Jenike MA, Hyman S, Baer L, et al. A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotoninergic theory. AM J Psychiatry 1997; 147 (9). 1209-15.

21. Wheadon DE, Bushnell WD, Steiner M. A fixed dose comparison of 20, 40, or 60 mg paroxetine to placebo in the tratment of obsessive-compulsive disorder (abstract). Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 1993 Dec 13-17. Honolulu.

22. Montgomery SA, MciNtyre A, Osthereider M, et al. A double blind plaxcebo controlled study

of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulssive disroder. Eur Neurpsychopharmacol 1993; 3 143-52.

23. Tollefoson GD, Rampey AH, Potvin JH, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the tratment of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 559-67.

24. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. The psychopharmacology of obsessive-compulsive disorder: implications for treatment and pahtogenesis. Psychiatr Clin North Am 1993; 16 (4): 749-66.

25. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, et al. The epdemiology of obsessive compuslive disorder in five U.S. communities. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 1094-9.

26. Barr LC, Goodman WK, Price LH. The serotonin hypothesis of obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1993; 8 (Suppl 2): 79-82.

27. Pigott TA. OCD: where the serotonin selectivity story begins. J Clin Psychiatry 1996; 57 (Suppl 6): 11-20.

28. Goodwin GM. How do antidepressants affect serotonin receptors?. The role of serotonin receptors in the therapeutic and side effects profile of the SSRIs. J Clin Psychiatry 1996; 57 (Suppl 4): 9-13.

29. Grimsley SR, Jann MW. Paroxetine, sertraline, and fluvoxamine. new selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharm 1992; 11 (11): 930-57.

30. Hoffman BJ, Mezey E, Brownstein MJ. Cloning of a serotonin transporter affected by antidepressants. Science 1991; 254. 579-80.

31. Sprouse J, Clarke T, Reynolds L, et al. Comparison of the effects of sertraline and its metabolite desmethylsertraline on blockade of central 5-HT reuptake in vivo. Neuropsychopharmacology 1996; 14: 225-31.

32. Artigas F. 5-HT and antidepressants. new views from microdialysis studies. Trends Prarmacol Sci 1993; 14. 262.

33. O'Donnell JM, Grealy M. Neuroendocrine responce to clonidine and 8-OH-DPAT in rats following chronic administration of desapramine or sertraline. Br J Pharmacol 1992; 105: 863-8.

34. Murdoch D, McTavish D. Sertraline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. Drugs 1992; 44: 604-24.

35. Kovachich GB, Frazer A, Aronson CE. Effects of chronic administration of antidepressants on a2-adrenoceptors in the locus coeruleus and its projection fields in rat brain determined by quantitative autoradiography. Neuropsychopharmacology 1993; 8: 57-65.

36. Hyttel J, Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's). Int Clin Psychopharmacol 1994; 9 (Suppl 1). 19-26.

37. Giardino L, Zanni M, Velardo A, et al. Effect of sertraline tratment on benzodiazepine receptors in the rat brain. J Neural Transm 1993; 94 (1): 31-41.

38. Giardino L, Zanni M, Bettelli C, et al. Regulation of glutamic acid decarboxylase mRNA expression in rat brain after sertraline treatment. Eur J Pharmacol 1996; 312: 183-7.

39. Bisserbe JC, Lane RM, Flament M, Franco-belgian study group. A double-blind comparison of sertraline and clormipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorders. Eu Neuropsychopharmacol (in press).

40. Fageström KO. How to measure nicotine dependence. Leo Research Lab 1984, S-251 09 Helsingborg, Sweden.

41. Zohar J, Zohar-Kadouch RC, Kindler S. Current concepts in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. Drugs 1992; 43 210-8.

42. Sasson Y, Zohar J. New developments in obsessive-compulsive disorder research: implications for clinical management. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11 (Suppl 5): 3-12.

43. Goodman WK, Price LH, Rasmusson SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale II. Validity. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 1012-6.

44. Goodman WK, Price LH, Rasmusson SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale I. Development, use and realibility. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 1006-11.

45. Anon. Inhibition of serotonin reuptake is the key to treating obsessive-compulsive disorder. Drug Ther Prospect 1993; 2 (4): 8-10.

46. Greist J, Chouinard G, DuBoff E, et al. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in out-patients with obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 289-95.

47. Chouinard G, Goodman W, greist J, et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-cumpulsive disorder. Psychopharmacol Bull 190; 26 (3): 279-84.

48. Kronig MH, Apter J, Asnis G, et al. A multicenter trial of sertraline for obsessive-compulsive disorder (poster). 33er American College of neuropsycholopharmacology; 1995 Dec 12-16; San Juan, 38-39.

49. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10: 57.65.

50. Rasmussen S, Haeckett E, DuBoff E, et al. Long-term sertraline treatment of obsessive compulsive disorder: a 2 year study (abstract), Eur Neuropsychopharmacol 1995 Sep; 5 Spec. issue: 373.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA