



**Morbilidad y mortalidad asociada con el uso de medicamentos para el tratamiento de la depresión: Análisis de casos reportados a los Centros de Control Toxicológico en Estados Unidos, 2000-2014**

► El suicidio consumado por sobredosis de medicamentos es un problema creciente. Del año 2000 al 2014 la tasa de suicidio aumentó un 25%; el número de suicidios por envenenamiento aumentó un 38.5%, la mayoría de estos casos involucra medicamentos.

Los trastornos depresivos son un factor de riesgo importante para el suicidio; desafortunadamente, los mismos medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión pueden convertirse en el vehículo para un intento grave de suicidio. Debido a que los medicamentos antes mencionados pueden ser letales, resulta prudente conocer y comprender el riesgo relativo que estos presentan. A pesar de que los fármacos antidepresivos más nuevos son más seguros que los utilizados con anterioridad (antidepresivos tricíclicos), el aumento en el volumen de intentos de suicidio utilizando dichos medicamentos se ha convertido en un tema de salud pública y nos obliga a conocer las importantes diferencias que existen entre ellos.

Se cuenta con pocos reportes que comparen sistemáticamente la morbilidad y la mortalidad de los agentes utilizados para el tratamiento de la depresión. Los objetivos del presente estudio fueron examinar la morbi/mortalidad relativas de los agentes utilizados para el tratamiento de la depresión (unipolar y bipolar) entre los años 2000 y 2014, y examinar los efectos clínicos asociados a los desenlaces serios para medicamentos específicos.

Se utilizó el NPDS (National Poison Data System) para obtener información acerca de las exposiciones a un solo medicamento durante los años 2000 al 2014; los reportes de casos reflejan información otorgada por los profesionales de la salud cuando existe una exposición o posible exposición a una sustancia. Dichos casos llevan un seguimiento con la finalidad de conocer el desenlace y la información demográfica del sujeto expuesto.

Se estudió la exposición a 48 agentes para el tratamiento de la depresión; para propósitos de comparación se incluyeron además tres medicamentos frecuentemente utilizados (acetaminofén, ácido acetil salicílico y difeni-

dramina). Los fármacos seleccionados para el estudio fueron los siguientes:

- Antidepresivos** aprobados en EU para el tratamiento de la depresión, así como tres agentes aprobados ahí para otros usos pero que pueden también utilizarse para el tratamiento de la depresión (clomipramina, fluvoxamina y milnacipram).
- Antipsicóticos atípicos** aprobados para el tratamiento de la depresión uni/bipolar (aripiprazol, lurasidona, olanzapina y quetiapina); así como risperidona y ziprasidona, cuyo uso es apoyado por estudios controlados y meta-análisis.
- Litio y anticonvulsivantes** (carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina y ácido valpróico) aprobados y comúnmente utilizados para el tratamiento del trastorno bipolar.
- Dos productos **combinados** (perfenazina/amitriptilina y olanzapina/fluoxetina).
- Agentes** frecuentemente utilizados para el tratamiento de los *síntomas ansiosos* en pacientes con depresión (benzodiacepinas, buspirona, pregabalina y gabapentina).

Los desenlaces se categorizaron como graves: fatales (la muerte es resultado de la exposición o complicaciones secundarias a la misma), mayores (signos y síntomas que ponen en peligro la vida o cuando existe incapacidad permanente resultante), moderados (signos y síntomas más pronunciados y prolongados que los menores); y desenlaces menores.

Se calcularon los índices de mortalidad ( $[\text{casos fatales} / \text{número total ajustado de exposiciones}] \times 10000$ ) y morbilidad ( $[\text{casos graves} / \text{número total ajustado de exposiciones}] \times 1000$ ) para cada uno de los medicamentos.

Durante los 15 años del estudio se incluyeron 962 222 exposiciones simples a 48 medicamentos. La edad promedio de los participantes fue de 35.8 años de edad (se excluyeron menores de 12 años de edad con la finalidad de evitar exposiciones accidentales); 62.8% de la muestra fue del género femenino.

La sospecha de suicidio fue la causa registrada en 51.4% de todas las exposiciones, 66% de éstas con desenlaces mayores y 74.1% con desenlaces fatales. Otros motivos de exposición fueron el error terapéutico, general no intencional, el mal uso intencional, la reacción adversa, el abuso intencional, el desconocimiento y causa no conocida. La ingestión oral fue el método de exposición registrado en 98.9% de los casos.

Entre el año 2000 y 2014, el número de desenlaces graves posterior a la exposición a cualquier sustancia inclui-

da en el estudio aumentó 2.26 veces o 69.1% (específicamente los desenlaces fatales se incrementaron 1.32 veces), dicho aumento no se explica por un crecimiento poblacional; el aumento de las exposiciones con desenlaces de menor gravedad fue de 1.31 veces y más variable año con año.

De los fármacos utilizados para el tratamiento de la depresión, los *antidepresivos tricíclicos* (ATC) tienen las mayores tasas de morbilidad y mortalidad. La amitriptilina fue responsable de 2/3 de las exposiciones a ATC y de 145 de las muertes secundarias a exposición a cualquier antidepresivo. El índice de mortalidad para la doxepina es aún mayor que el de la amitriptilina. El índice de morbilidad para la clomipramina fue menor al de cualquier otro ATC y similar al del citalopram, las benzodiazepinas y la mirtazapina, mientras que su índice de mortalidad fue similar al de los antidepresivos de segunda generación. Debido a que no se cuenta aún con evidencia convincente de la seguridad cardíaca de este medicamento, se recomienda un monitoreo cardíaco similar al de cualquier otro ATC.

En cuanto a los *antidepresivos de segunda generación*, el bupropión tiene la morbilidad más elevada, mientras que el citalopram y la venlafaxina presentan índices de morbilidad de cuatro a cinco veces mayores que la sertralina. El bupropión y la venlafaxina tienen los índices de mortalidad más elevados y no tienen diferencias significativas entre sí; ambos índices son mayores que los reportados para el citalopram, medicamento que presenta a su vez índices de mortalidad significativamente mayores que la sertralina. Las exposiciones al citalopram resultaron fatales cuatro veces más frecuentemente que aquellas a escitalopram y a sertralina; las dos últimas presentaron un riesgo de mortalidad similar. Las diferencias encontradas entre el citalopram y el escitalopram sugieren que el riesgo cardíaco observado para el primero, no se presenta con el uso del segundo. El índice de mortalidad para la desvenlafaxina se encuentra entre el del citalopram y el bupropión, sin embargo, los anchos intervalos de confianza para este medicamento hacen esta información poco precisa. La vilazodona presenta mayor índice de morbilidad que el citalopram y otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Se encontraron altos índices de morbilidad y mortalidad para el *litio*, ambos relacionados con sus altas tasas de efectos adversos renales; este medicamento plantea un dilema para el clínico, ya que es uno de los fármacos más peligrosos en sobredosis y a la vez uno de los únicos medicamentos que ha mostrado disminuir la tendencia suicida en pacientes deprimidos.

Los *antipsicóticos atípicos* presentan un índice de mortalidad relativamente bajo (5.8 muertes por 10 mil exposiciones). La olanzapina y la quetiapina presentaron los mayores índices de morbilidad, mientras que la olanzapina, la quetiapina y la ziprasidona tuvieron mayores índices de mortalidad. El uso de olanzapina y ziprasido-

na se asoció con una mayor frecuencia a problemas de conducción cardíaca, y el uso de olanzapina y quetiapina con depresión respiratoria. El aripiprazol presenta menores tasas de morbilidad y mortalidad que cualquier otro antipsicótico atípico.

Dentro de los *anticonvulsivantes*, la carbamazepina presenta el índice de morbilidad más elevado. El ácido valproico y la carbamazepina tienen índices de mortalidad relativamente altos, mientras que los intervalos de confianza para la oxcarbazepina y la lamotrigina son anchos y limitan estimaciones precisas.

Los siguientes medicamentos se asociaron con al menos 200 desenlaces graves y una frecuencia de depresión respiratoria mayor a 6%: doxepina, amitriptilina, pregabalina, benzodiazepinas, imipramina, quetiapina, olanzapina y gabapentina.

Los efectos clínicos que ocurren ante la exposición a una sobredosis de medicamentos proveen información importante acerca de los riesgos potenciales de los mismos imposibles de observar con dosis terapéuticas. Estos efectos son importantes incluso al prescribir dosis terapéuticas en individuos vulnerables o con alguna condición que aumente las concentraciones del fármaco (metabolizadores lentos, interacciones medicamentosas...).

Se concluye que el número de desenlaces graves, incluyendo fatalidades asociadas a la exposición a medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión, ha aumentado a mayor velocidad que con otras drogas. El aumento desproporcional de estos desenlaces es un reflejo del uso de medicamentos en pacientes deprimidos con un alto riesgo de suicidio; los clínicos deben tener en cuenta los riesgos potenciales al prescribir antidepresivos y otros fármacos utilizados para el tratamiento de la depresión. Los hallazgos encontrados sugieren diferencias sustanciales en cuanto a los riesgos de mortalidad y morbilidad de los medicamentos utilizados para su tratamiento. A pesar de que el riesgo individual de que un paciente deprimido tenga una sobredosis y un desenlace grave es relativamente bajo, el riesgo para la salud mental es significativo de acuerdo con el aumento en las tasas de intentos de suicidio con el uso de medicamentos en pacientes deprimidos. Dicho riesgo aumenta en pacientes expuestos a múltiples medicamentos, especialmente cuando estos tienen efectos clínicos y mecanismos de acción similares, por lo que estas características deben ser tomadas en cuenta al momento de elegir el fármaco a utilizar.

Sofía Vidal de la Fuente

### Bibliografía

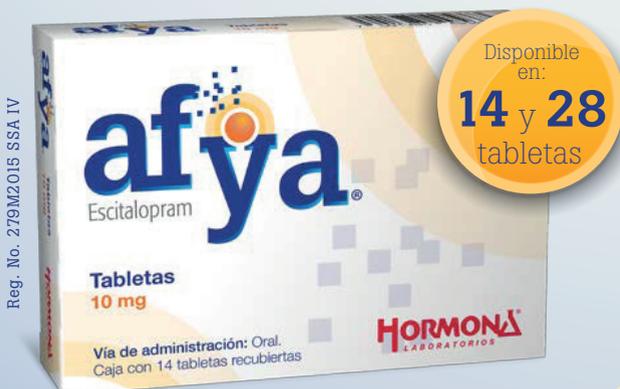
Nelson JC, Spyker DA. Morbidity and Mortality Associated With Medications Used in the Treatment of Depression: An Analysis of Cases Reported to U.S. Poison Control Centers, 2000–2014. *Am J Psychiatry* 174:5, May 2017.



**afya**<sup>®</sup>  
Escitalopram

Transforma el **ánimo**  
de su **Paciente**

- En depresión y ansiedad generalizada, **eficacia** y **rápido** inicio de acción<sup>1,2,3</sup>
- **Baja interacción** medicamentosa y **amplio** margen de **seguridad**<sup>2,4,5</sup>
- La **alternativa accesible** que favorece el **cumplimiento terapéutico**



**El antidepresivo prescrito en más  
de 240 millones de pacientes<sup>2</sup>**

**Referencias:** 1. Dhillon S, Scott L, Plosker G. Escitalopram. A Review of its Use in the Management of Anxiety Disorders. CNS Drugs 2006; 20 (9): 763-790. 2. Zhong H, Haddjeri N, Sánchez C. Escitalopram, an antidepressant with an allosteric effect at the serotonin transporter—a review of current understanding of its mechanism of action. Psychopharmacology (2012) 219:1-13. 3. Murdoch D, Kean S. Escitalopram A Review of its Use in the Management of Major Depressive Disorder. Drugs 2005; 65 (16): 2379-2404. 4. Información para prescribir Afya. 5. Culpepper L. Escitalopram: A New SSRI for the Treatment of Depression in Primary Care. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 2002;4:209-214.

Para reportar cualquier sospecha de reacción adversa relacionada al uso de nuestros medicamentos, comunicarse al teléfono 01800 726 3371 o al correo [ucfarmacovigilancia@hormona.com.mx](mailto:ucfarmacovigilancia@hormona.com.mx)