

Prevalencia del uso de antidepresivos en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

Prevalence of the use of antidepressants in patients with venous thromboembolism

Mauro Damian Martini¹, Felipe Aníbal Gregalio², Fernando Javier Vázquez³, María Lourdes Posadas Martínez⁴, María Florencia Grande Ratti⁵, Javier Alberto Pollan⁶

Resumen

Objetivos: Estimar la prevalencia de consumo de fármacos antidepresivos en pacientes que hayan sufrido un evento tromboembólico venoso (TEV), describir esta población y las drogas más utilizadas. **Material y métodos:** Corte transversal que incluyó una muestra consecutiva de adultos incluidos en el Registro de Enfermedad Tromboembólica (RIET) del Hospital Italiano de Buenos Aires entre el 01/01/2014 y el 1/09/2018. Se consideraron los siguientes fármacos: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSS), Inhibidores de la Recaptación de Dopamina y Noradrenalina (IRDN), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN), y Antidepresivos Tricíclicos (ATC). **Resultados:** De un total de 2373 pacientes, 472 se identificaron como usuarios activos de antidepresivos, arrojando una prevalencia de 19,9% (IC95% de 18,3-21,6). Según familia farmacológica, en orden de mayor a menor frecuencia, se indicaron: IRSS 83,9%, ATC 20,5%, IRS 14,6% e IRDN y IRDN 2,5%. Los pacientes bajo tratamiento con antidepresivos presentaron una mediana de edad de 76 años, mayoritariamente mujeres (71,4%), con alta carga de comorbilidad: 52,24% hipertensión arterial, 37,29% sobrepeso, 34,75% ex tabaquismo. Los antecedentes de mayor frecuencia resultaron enfermedad oncológica activa (29,03%), cirugía mayor en último mes (26,27%), y el 21,61% presentaba ETV previa. **Conclusiones:** La prevalencia de uso de antidepresivos en pacientes con ETV resultó 19,9%, superior a la población general. La depresión es una causa principal de enfermedad y discapacidad en todo el mundo, cuya prevalencia aumentó durante los últimos años.

Palabras clave: Antidepresivos - Depresión - Farmacología - Trombosis.

Abstract

Objective: To estimate the prevalence of Antidepressant use in patients with a history of venous thromboembolism (VTE). Describe the patient's characteristics and which drugs are the most prescribed. **Methods:** A cross-sectional study involving a consecutive sample of patients included in the Registro de Enfermedad Tromboembólica (RIET) from the Hospital Italiano de Buenos Aires in a period between 01/01/2014 to 01/09/2018. All patients presented symptomatic VTE and confirmed diagnosis. **Drugs considered included in this study were:** Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), Dopamine and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (NDRI), Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI) and Tricyclic antidepressants (TCA). **Results:** From a total of 2373 patients with VTE, 472 were active users of antidepressants, showing a prevalence of antidepressant use of 19.9% (CI 95%). The most frequently prescribed drugs by drug classification were: SSRI 83.9%, TCA 20.5%, ISRN 14.6%, and NDRI 2.5%. Patients presented a median age of

RECIBIDO 15/10/2022 - ACEPTADO 25/11/2023

¹Médico. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0002-6892-4707

²Médico. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0003-3189-2382

³Médico. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0003-1480-5101

⁴Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0003-1403-7069

⁵Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0001-8622-8230

⁶Médico. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. ORCID: 0000-0002-7779-6831

Autor correspondiente:

Mauro D. Martini

mauro.martini@hospitalitaliano.org.ar

Lugar de la investigación: Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.



76 years, predominantly women (71.4%), with several comorbidities: 52.24% arterial hypertension, 37.29% overweight, and 34.75% history of smoking. Concerning relevant history, we observed: 29.03% active oncologic disease, 26.27% major surgery before the VTE, and 21.61% previous VTE. Conclusion: The prevalence of antidepressant use in patients with VTE is 19.9%, superior by far to that of the general population. Depression is a major cause of morbidity worldwide, and its prevalence is increasing over the years.

Keywords: Antidepressive Agents - Depression - Pharmacology - Thrombosis.

Introducción

El término Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es utilizado para describir la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP) (Greenall, 2017). El TEP representa la tercera causa de muerte cardiovascular (después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular) y es considerado una de las principales causas de muerte intrahospitalaria. Por ende, se asocia con elevada mortalidad, variando entre 5-30%, dependiendo de las fuentes (Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda, n.d.).

Asimismo, la depresión es una de las principales causas de enfermedad y discapacidad en todo el mundo, alcanzando una tasa global de 322 millones durante el 2017, acorde a reportes de la Organización Mundial de la Salud. La población principalmente afectada corresponde al rango etario entre 55 y 74 años (7,5% y 5,5% de mujeres y hombres, respectivamente). Estas cifras demuestran un aumento en la prevalencia del trastorno depresivo del 18%, en comparación a las cifras históricas obtenidas durante el 2005 y 2015 (Depression and Other Common Mental Disorders, 2017).

Esta problemática de salud a nivel mundial, conlleva a un alto consumo de fármacos psicotrópicos. La prevalencia de uso de antidepresivos en la población general ronda entre el 11% de las mujeres y el 6% de los hombres mayores de 16 años, reportada en la *Health Survey of England* en el año 2013. Con respecto a reportes locales, un estudio realizado en Buenos Aires el 2017, reportó una prevalencia del uso de antidepresivos del 5.2% en la población general (Leiderman, 2019). Asimismo, otro estudio realizado previamente por el mismo grupo de investigadores informó una prevalencia del 3% durante el año 2005 (Leiderman, 2019). Según la Confederación Farmacéutica Argentina, la dispensa de antidepresivos, ha tenido un aumento del 105,6% en el período comprendido entre el 2004 y el 2014 en nuestro país.

Por otro lado, varios trabajos han intentado establecer una relación entre la ETV y el uso de fármacos antidepresivos, con resultados no concluyentes

(Kunutsor et al., 2018; Wang et al., 2019; Wu et al., 2013; Jick & Li, 2008; Parkin et al., 2017; Ray et al., 2002). El mecanismo de plausibilidad biológica de esta posible asociación sigue siendo desconocido. Sin embargo, estudios previos han reportado la relación entre antidepresivos y eventos cerebrovasculares arteriales (Chen et al., 2008; Wu et al., 2011). Bajo este argumento, y el potencial efecto antiagregante de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), se han descrito eventos hemorrágicos próximos a intervenciones, probablemente explicados a la disminución de la disponibilidad del neurotransmisor (Meijer et al., 2004; Wu et al., 2011).

Por todo lo antedicho, el presente trabajo se propuso estimar la prevalencia de uso de antidepresivos en pacientes con ETV, así como describir la clasificación farmacológica de estas drogas y las variables socio-demográficas de estos pacientes.

Materiales y métodos

Diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, que incluyó el período comprendido entre el 1 de enero del 2014 y el 1 de septiembre del 2018.

Ámbito

El Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) es un hospital de alta complejidad, ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, que presta atención sanitaria a una cartera de aproximadamente 150.000 afiliados y otras coberturas (prepagas, obras sociales y privados).

Cuenta con un Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (RIET), con más de 10 años de experiencia (Vázquez et al. 2021), que incluye a todos los pacientes ambulatorios y/u hospitalizados (en salas generales y unidades de cuidados intensivos), en los que se detecta ETV aguda y aceptan participar (mediante consentimiento informado oral).

Población

Se realizó un muestreo consecutivo de pacientes adultos (mayores de 18 años), afiliados a prepaga institucional (Plan de Salud), que habían sido incluidos en el RIET, es decir que presentaran antecedente de haber sufrido TVP y/o TEP, según las definiciones actuales (Schulman et al., 2017), durante la ventana temporal del estudio.

Variables

A los fines de la captura del dato, se consideró que el paciente era usuario del antidepresivo cuando éste lo hubiera retirado mensualmente de la farmacia durante los últimos 6 meses consecutivos previos al ETV, según los registros de consumos en la historia clínica electrónica.

Se seleccionaron los fármacos antidepresivos que actualmente se encuentran disponibles en Argentina. La clasificación farmacológica de estas drogas consiste en: a) Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (IRSS), que incluyen al citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; b) Inhibidores de la Recaptación de Dopamina y Noradrenalina (IRDN), que incluyen bupropión; c) Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN), que incluyen venlafaxina y desvenlafaxina; y d) Antidepresivos Tricíclicos (ATC), que incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina.

Análisis estadístico

Se presentan las variables numéricas continuas como medianas y rango intercuartílico, o media y desvío estándar, según distribución observada. Se reportan las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Se estimó la prevalencia de consumo de fármacos antidepresivos con aproximación binomial, y se reporta como una proporción con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Se consideró estadísticamente significativo un p-valor <0,05. Se utilizó el software STATA versión 13.

Consideraciones éticas

El protocolo del presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación institucional (CEPI#5304), y fue conducido de acuerdo con los principios éticos y normas regulatorias de investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de la Nación, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y

respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Los datos del estudio fueron tratados con la máxima confidencialidad, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad, de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data).

Resultados

Características basales de pacientes con ETV

Se incluyeron 2373 pacientes durante el periodo del estudio con ETV: 33% sólo TVP, 21,9% sólo TEP, y 6,9% combinado. El resto de las características se presentan en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Características clínicas basales

	Global (n: 2373)
Edad, años (n: 1531) *	72 (62-81)
Mujeres (n: 1537)	59,08% (908)
Tipo ETV	
Sólo TVP, % (n)	33,04% (784)
Sólo TEP, % (n)	21,87% (519)
TVP/TEP, % (n)	6,91% (164)
No detallado	38,18% (906)
IMC (n: 1923) *	26,67 (23,50-30,43)
Hipertensión arterial % (n)	54,45% (1,292)
Ex tabaquismo % (n)	39,19% (930)
Enfermedad oncológica % (n)	36,16% (858)
Sobrepeso	29,29% (695)
Cirugía mayor % (n)	28,87% (685)
Obesidad	22,17% (526)
ETV previa % (n)	16,10% (382)
Diabetes mellitus % (n)	12,26% (291)
Fractura % (n)	9,06% (215)
Tabaquismo % (n)	6,74% (160)
Traumatismo mayor % (n)	2,91% (69)
Índice de Charlson (n: 2176) *	2 (0-4)

* Mediana (rango intercuartil)

Prevalencia de uso de antidepresivos

Un total de 472 personas se identificaron como usuarias de antidepresivos, arrojando una prevalencia de 19,89% (IC95% de 18,30 a 21,55). La familia de antidepresivos más utilizada fue la de los IRSS (83,90%), seguida por los ATC (20,55%). El resto de las familias se observan en la *Tabla 2*. Los detalles de cada fármaco se presentan en detalle en la *Tabla 3*.

Tabla 2. Proporción de uso de las familias de antidepresivos

Tipos de antidepresivo	% (n)	IC95
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina	83,90 (396)	80,26-87,09
Antidepresivos tricíclicos	20,55 (97)	16,99-24,48
Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina	14,62 (69)	11,55-18,13
Inhibidores de la Recaptación de Dopamina y Noradrenalina	2,54 (12)	1,32-4,39

Tabla 3.

Descripción	n: 472	IC95%
Escitalopram	41,74% (197)	37,24-46,33
Sertralina	24,79% (117)	20,95-28,94
Amitriptilina	19,91% (94)	16,40-23,80
Citalopram	19,49% (92)	16,01-23,35
Paroxetina	14,83% (70)	11,74-18,36
Venlafaxina	13,56% (64)	10,60-16,98
Fluoxetina	12,71% (60)	9,84-16,05
Bupropion	2,54% (12)	1,32-4,39
Desvenlafaxina	1,69% (8)	0,73-3,31
Clomipramina	0,85% (4)	0,23-2,15

Características sociodemográficas pacientes con antidepresivos

Los pacientes bajo tratamiento con antidepresivos presentaron una mediana de edad de 76 años (RIC 67-84), siendo mayoritariamente mujeres (71,4%), siendo las comorbilidades más frecuentes: hipertensión arterial (52,24%), sobrepeso (37,29%), ex tabaquismo (34,75%). Los antecedentes de mayor frecuencia resultaron enfermedad oncológica activa (29,03%), cirugía mayor en último mes (26,27%), y el 21,61% presentaba ETV previo (recurrencia).

Discusión

En el presente trabajo, se observó una prevalencia de uso de antidepresivos de 19,89% en pacientes que sufrieron un evento tromboembólico, siendo los ISRS las drogas mayoritariamente prescritas.

Esta frecuencia resultó ampliamente mayor a un estudio realizado en Buenos Aires en 2017, que reportó una prevalencia del 5,2% de antidepresivos en un total de 899 participantes (Leiderman, 2019). Sin embargo, este último incluyó población general, encuestados en la vía pública (por autoreporte) y sujetos más jóvenes (con media de 38 años); mientras que nuestro estudio incluyó pacientes añosos con alta carga de comorbilidad. Este

mismo reporte, había evidenciado un 3% de prevalencia de antidepresivos durante el año 2005, reflejando así un aumento relativo del consumo de este tipo de fármacos con el correr de los años (Leiderman, 2019).

La prevalencia mayor en el consumo de antidepresivos en pacientes con ETV, comparado con la población general, plantea la incógnita sobre la potencial asociación de los mismos con el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos.

Existen limitaciones a considerar, inherentes al diseño metodológico. En primer lugar, la recolección de datos fue desde bases de datos secundarias. Si bien se utilizaron registros electrónicos confiables (como la historia clínica electrónica y el RIET), el dato de la dispensación de farmacia podría estar subestimando el consumo real de los antidepresivos (por ejemplo: compras en farmacias externas). En segundo lugar, estos datos provienen de una única institución privada, atentando contra la validez externa y la representatividad de los resultados obtenidos. En tercer lugar, no está exento de sesgos y confundidores (ej.: sesgo de información). Por otro lado, hubiera sido interesante indagar sobre el motivo de indicación del antidepresivo, y/o el tiempo de consumo de las drogas, y explorar la temporalidad entre la prescripción y el evento trombótico venoso.

A pesar de todo esto, las fortalezas de este estudio están relacionadas al muestreo consecutivo (evitando así el sesgo de selección), y al aporte de datos de calidad desde el punto de vista local (validez interna y confiabilidad).

Creemos que aporta información local sobre una temática poco reportada en la actualidad. Serán necesarias futuras investigaciones con la intención de esclarecer el potencial riesgo de enfermedad tromboembólica venosa asociado al uso de antidepresivos, y/o eventualmente motivar la des-prescripción de estos fármacos en la población con mayor riesgo a sufrir eventos tromboembólicos.

Conclusión

La prevalencia de uso de antidepresivos en pacientes con ETV resultó 19,9%, ampliamente superior a la población general. Estos hallazgos podrían ser explicados por las características de los sujetos en esta población específica (añosos y con gran carga de enfermedad), y/o al aumento de la prevalencia de patología y discapacidad en todo el mundo en los últimos años. Entendemos que contar con esta información epidemiológica permitirá repensar el sobreuso o motivar a la des-prescripción.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Chen, Y., Guo, J. J., Li, H., Wulsin, L., & Patel, N. C. (2008). Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *The Annals of pharmacotherapy*, 42(2), 177–184. <https://doi.org/10.1345/aph.1K369>
- Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. (n.d.). Retrieved June 18, 2019, from <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/consenso-de-enfermedad-tromboembolica-aguda.pdf>
- Depression and Other Common Mental Disorders. (2017, February). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=6CC0975F81E31E5436D85DCD59CFB-6F6?sequence=1>
- Greenall, R. (2017). Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Nursing Older People*, 29(1): 21–25. <https://doi.org/10.7748/nop.2017.e872>
- Jick, S. S., & Li, L. (2008). Antidepressant Drug Use and Risk of Venous Thromboembolism. *In Pharmacotherapy*, 28(2): 144–150. <https://doi.org/10.1592/phco.28.2.144>
- Kunutsor, S. K., Seidu, S., & Khunti, K. (2018). Depression, antidepressant use, and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis of published observational evidence. *Annals of Medicine*, 50(6): 529–537. <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1500703>
- Leiderman, E. A. (2018). Consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires. Comparación 2005-2017. *Vertex Rev Arg de Psiquiat*, 32(142): 313-318.
- McGuire, S., Shields, M., Carroll, M.D., Ogden, C.L. (2011). Adult Obesity Prevalence in Canada and the United States. NCHS Data Brief no. 56, Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2011. *In Advances in Nutrition*, 2(4): 368–369. <https://doi.org/10.3945/an.111.000497>
- Meijer, W. E., Heerdink, E. R., Nolen, W. A., Herings, R. M., Leufkens, H. G., & Egberts, A. C. (2004). Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Archives of internal medicine*, 164(21), 2367–2370. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.21.2367>
- Parkin, L., Balkwill, A., Sweetland, S., Reeves, G. K., Green, J., Beral, V., & Million Women Study Collaborators. (2017). Antidepressants, Depression, and Venous Thromboembolism Risk: Large Prospective Study of UK Women. *Journal of the American Heart Association*, 6(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005316>
- Ray, J. G., Mamdani, M. M., & Yeo, E. L. (2002). Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 88(2), 205–209.
- Wang, Y., Ye, Z., Liu, L., & Cui, X. (2019). Antidepressant Use and Risk of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *In Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, Vol. 22(1): 57. <https://doi.org/10.18433/jpps30129>
- Wu, C. S., Chang, C. M., Chen, C. Y., Wu, E. C., Wu, K. Y., Liang, H. Y., Chao, Y. L., Chung, W. S., & Tsai, H. J. (2013). Association between antidepressants and venous thromboembolism in Taiwan. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33(1), 31–37. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182777425>
- Wu, C. S., Wang, S. C., Cheng, Y. C., & Gau, S. S. (2011). Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study. *The American journal of psychiatry*, 168(5), 511–521. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10071064>