

0233/CNFV/DFV/DNFD  
15 de diciembre de 2017

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

*Tristán de Brea*  
De: **MAGISTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### ANTIDEPRESIVOS Y HEPATOTOXICIDAD: UN ESTUDIO DE COHORTE DE 5 MILLONES DE INDIVIDUOS REGISTRADOS EN LAS BASES DE DATOS DEL SEGURO NACIONAL DE SALUD DE FRANCIA

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y otros Productos para la Salud (Autoridad Francesa de Medicamentos), publicó el riesgo de hepatotoxicidad asociados a los antidepresivos en un estudio de cohorte de casi 5 millones de individuos registrados en las bases de datos del seguro nacional de salud de Francia.

La hepatotoxicidad puede ser una preocupación cuando se prescriben antidepresivos. Las lesiones hepáticas inducidas por fármacos son raras y generalmente surgen una vez que el fármaco está ampliamente disponible. Generalmente son impredecibles, no tienen una relación clara con la dosis y generalmente aparecen entre varios días y 6 meses después de iniciar el medicamento.

Sin embargo, este riesgo permanece pobremente cuantificado para los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): venlafaxina, milnacipran y duloxetina y "otros antidepresivos" (mianserina, mirtazapina, tianeptina y agomelatina), particularmente en comparación con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los cuales son más comúnmente prescritos.

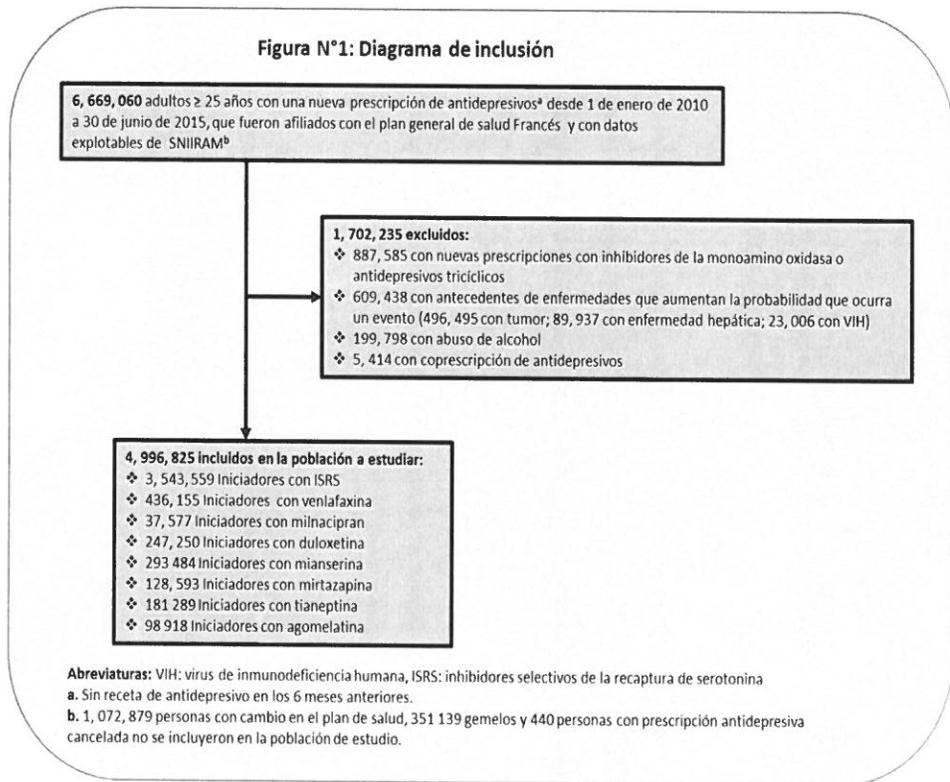
El objetivo del estudio es cuantificar el riesgo a corto plazo de daño hepático grave asociado con el nuevo uso de un IRSN y "otros antidepresivos" comparado con los ISRS, en la práctica clínica.

El diseño involucró un estudio de cohortes que fue conducido utilizando la base de datos nacional de seguros de salud francesa (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie, SNIIRA y Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI), que cubre casi a toda la población francesa (65.3 millones de habitantes) desde el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015. Los beneficiarios del esquema general (aproximadamente el 77% de la población francesa), eran mayores de 24 años de edad, con un primer reembolso de ISRS, IRSN u "otros antidepresivos" entre enero de 2010 y junio de 2015 y sin antecedentes de cáncer, infección por el virus de inmunodeficiencia humana, daño hepático o trastornos relacionados al uso de alcohol fueron incluidos y seguidos por 6 meses.

En cuanto a la exposición y la definición de los resultados, los iniciadores de venlafaxina, milnacipran, duloxetina, mianserina, mirtazapina, tianeptina y agomelatina se compararon con los iniciadores de los ISRS con respecto al riesgo de aparición de una lesión hepática grave que dio lugar a la hospitalización dentro de los 6 meses posteriores al inicio del antidepresivo. Se identificaron lesiones hepáticas graves mediante el diagnóstico inicial de estancias hospitalarias registradas en el PMSI (códigos validados ICD-10, K71.0, K71.1, K71.2, K71.6, K71.8, K71.9, K72.0, K75.2, K75.9, K76.2, K76.7, Z94.4).

El análisis estadístico incluyó un modelo de riesgo proporcional de Cox ponderado por la probabilidad de tratamiento inverso para comparar el riesgo de lesión hepática grave asociado con el inicio de cada antidepresivo de interés versus el ISRS. Las ponderaciones se derivaron de los puntajes de propensión que integran las características demográficas y los factores de riesgo de lesión hepática.

Se emprendió un abordaje secundario utilizando un diseño autocontrolado retrospectivo (caso-tiempo-control) para cuestionar las conclusiones del abordaje prospectivo principal y controlar mejor las variables de confusión no medidas, es decir, relacionada con variables no registradas directamente en las bases de datos automatizadas y consideradas como constante durante el período de estudio (p. ej., trastornos por consumo de alcohol, tabaquismo, obesidad mórbida, etc.). Se utilizó una regresión logística condicional para evaluar si, comparativamente a los ISRS, la exposición a cada antidepresivo de interés era más prevalente durante un período de "riesgo" (es decir,  $\leq 6$  meses antes del resultado) en comparación con un período de "referencia" (es decir, de 9 a 15 meses antes del resultado).



**Resultados:**

El estudio incluyó 4,966,825 iniciadores de antidepresivos (Figura N°1). Las características de la inclusión se describen en el cuadro N°1. El seguimiento medio fue de alrededor de 4 meses y para el 40% al 50% de los iniciadores, solo se recuperó un reembolso de antidepresivo durante el seguimiento.

**Cuadro N°1: Principales características de los iniciadores de antidepresivos para la inclusión**

	ISRS n = 3 543 559	Venlafaxina n = 436 155	Milnacipran n = 37 577	Duloxetina n = 247 250	Mianserin n = 293 484	Mirtazapina n = 128 593	Tianeptina n = 181 289	Agomelatina n = 98 918
Edad promedio (sd), años	51 (17)	50 (16)	51 (16)	53 (16)	62 (20)	59 (20)	59 (19)	49 (15)
Mujeres, n (%)	2 433 101 (69)	294 671 (68)	27 306 (73)	167 668 (68)	197 485 (67)	80 810 (63)	128 499 (71)	66 761 (68)
Seguro de salud universal complementario, n (%)	283 099 (8)	35 111 (8)	3 511 (9)	23 390 (10)	21 818 (7)	13 920 (11)	13 163 (7)	10 828 (11)
<b>Prescriptor, n (%)</b>								
Médico general	2 929 581 (83)	350 920 (81)	25 003 (67)	176 656 (71)	225 490 (77)	81 761 (64)	154 469 (85)	67 894 (69)
Médico de hospital	293 607 (8)	42 361 (10)	5 469 (15)	37 733 (15)	45 371 (16)	32 590 (25)	12 938 (7)	13 814 (14)
Psiquiatras de la práctica privada	219 627 (6)	30 058 (7)	3 765 (10)	13 659 (6)	12 236 (4)	10 810 (8)	8 249 (5)	14 988 (15)
<b>Características clínicas, n (%)</b>								
Historia Psiquiátrica <sup>a</sup>	1 490 307 (42)	200 642 (46)	19 170 (51)	111 575 (45)	156 919 (54)	73 257 (57)	86 237 (48)	52 186 (53)
Diabetes <sup>a</sup>	232 970 (7)	26 231 (6)	2 540 (7)	33 808 (14)	32 364 (11)	12 712 (10)	18 112 (10)	5 741 (6)
Falla cardíaca <sup>a</sup>	48 122 (1)	4 705 (1)	394 (1)	3 299 (1)	12 070 (4)	4 924 (4)	5 570 (3)	675 (1)
Falla renal crónica	26 204 (1)	2 588 (1)	209 (1)	2 102 (1)	6 786 (2)	2 934 (2)	2 522 (1)	432 (0)
Antecedentes medibles de tabaquismo <sup>b</sup>	285 243 (8)	35 522 (8)	3 279 (9)	23 259 (9)	24 838 (9)	12 048 (9)	15 148 (8)	8 597 (9)
Obesidad mórbida <sup>a</sup>	49 472 (1)	5 898 (1)	648 (2)	6 950 (3)	5 398 (2)	2 331 (2)	2 944 (2)	1 471 (2)
Antecedentes medibles de sustancia de abuso <sup>b</sup>	23 554 (1)	3 613 (1)	303 (1)	1 527 (1)	3 461 (1)	2 736 (2)	912 (1)	1 080 (1)
Uso de medicamentos hepatotóxicos <sup>c</sup>	1 454 984 (41)	172 691 (40)	17 281 (46)	129 046 (52)	141 553 (48)	57 982 (45)	86 439 (48)	41 382 (42)

**Abreviaturas:** ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

<sup>a</sup>Medido hasta un año antes de la inclusión, <sup>b</sup>Medido hasta 36 meses antes de la inclusión, <sup>c</sup>Medido hasta 6 meses antes de la inclusión.

Se identificaron 382 lesiones hepáticas graves que ocurrieron dentro de un retraso medio de 2 meses después del inicio del tratamiento. No se identificó ningún evento para milnacipran. El inicio de antidepresivos de interés no se asoció con un mayor riesgo de daño hepático grave en comparación con los ISRS (Cuadro N°2).

**Cuadro N°2:** Riesgo de hospitalización debido a daño hepático grave en iniciadores de antidepresivos de interés vs ISRS en el estudio de cohorte (abordaje principal)

Antidepresivos	Iniciadores n = 4 966 825	Eventos n = 382	Incidencia de eventos (por 100, 000 personas-años) <sup>a</sup>	Razones de riesgo (CI: 95%)	
				Crudos	Ajustados <sup>b,c</sup>
ISRS	3, 543, 559	258	19	1.00 [Referencia]	1.00 [Referencia]
Venlafaxina	436, 155	36	22	1.15 (0.81-1.63)	1.17 (0.83-1.64)
Milnacipran	37, 577	0	0	-	-
Duloxetina	247, 250	12	13	0.70 (0.39-1.24)	0.54 (0.28-1.02)
Mianserina	293, 484	29	22	1.43 (0.97-2.10)	0.90 (0.58-1.41)
Mirtazapina	128, 593	15	33	1.65 (0.98-2.77)	1.17 (0.67-2.02)
Tianeptina	181, 289	24	32	1.93 (1.27-2.94)	1.35 (0.82-2.23)
Agomelatina	98, 918	8	25	1.18 (0.58-2.38)	1.07 (0.51-2.23)

Abreviaturas: ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

- Estandarizados en categorías de género y edad (<50 o ≥50 años), los iniciadores de ISRS sirvieron como grupo de referencia.
- La probabilidad inversa de ponderación del tratamiento teniendo en cuenta las siguientes covariables: año de inclusión, sexo, edad, índice de privación y seguro de salud universal complementario en la inclusión; diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, historial medible de tabaco, obesidad mórbida e historia medible de sustancias de abuso hasta 12 a 36 meses antes de la inclusión; prueba de aminotransferasas a la inclusión ± 1 mes.
- Ajuste adicional en categorías de edad, especialidad de prescriptor en la inclusión; historial psiquiátrico en los 12 meses previos a la inclusión; medicamentos hepatotóxicos, otros antidepresivos y pruebas de aminotransferasas reembolsadas durante el seguimiento.

En el enfoque secundario que usa el diseño de caso-tiempo-control, las conclusiones se mantuvieron sin cambios (Cuadro N°3).

**Cuadro N°3:** Riesgo de hospitalización debido a daño hepático grave en iniciadores de antidepresivos de interés vs ISRS en cada estudio de caso-tiempo-control realizado por antidepresivo de interés (abordaje secundario)

Antidepresivo de interés en el estudio caso-tiempo- control <sup>a</sup>	Casos		Odds ratio (CI: 95%)	
	Periodo de Referencia (n=) <sup>b</sup>	Periodo de riesgo (n=) <sup>b</sup>	Crudo	Ajustado <sup>c</sup>
Venlafaxina	21	28	1.00 (0.56-1.81)	0.94 (0.51-1.72)
Milnacipran	5	2	0.43 (0.08-2.36)	0.86 (0.12-5.98)
Duloxetina	13	18	1.09 (0.52-2.30)	1.15 (0.53-2.53)
Mianserina	16	21	1.07 (0.54-2.11)	0.91 (0.42-1.97)
Mirtazapina	11	13	0.93 (0.40-2.18)	1.13 (0.43-3.00)
Tianeptina	17	7	0.94 (0.37-2.36)	1.06 (0.40-2.82)
Agomelatina	5	4	0.69 (0.18-2.69)	0.87 (0.12-6.34)

Abreviaturas: ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

- Perfiles elegibles en cada estudio de caso-tiempo-control realizado por antidepresivo de interés: usuarios de antidepresivo de interés sin ISRS en uno de los dos periodos, es decir, riesgo de referencia y de ISRS sin antidepresivo de interés en el otro periodo.
- Número de personas con las siguientes condiciones: (i) al menos una receta del antidepresivo de interés y sin receta de ISRS durante el periodo considerado (riesgo de referencia) (ii) al menos una receta de ISRS y sin receta del antidepresivo de interés durante el otro periodo.
- Ajustado para variaciones en medicamentos hepatotóxicos y otro reembolso de antidepresivos entre la referencia y los periodos de riesgo).

### Conclusiones:

Hasta donde sabemos, el presente estudio es el primer estudio observacional que ha comparado la hepatotoxicidad de los antidepresivos tanto en la práctica clínica habitual como en base a una muestra representativa tan grande y de alcance nacional. El tamaño de su muestra justifica identificar resultados poco comunes, como lesiones hepáticas graves, incluidas las fatales, inducidas por fármacos. Este estudio de cohortes realizado en casi 5 millones de iniciadores antidepresivos no proporcionó argumentos a favor de un mayor riesgo de lesión hepática grave asociada a IRSN (venlafaxina, milnacipran y duloxetina) u "otros antidepresivos" (mianserina, mirtazapina, tianeptina y agomelatina) en comparación a los ISRS. En la práctica clínica habitual, la hepatotoxicidad de los antidepresivos propuestos como primera línea no parece ser marcadamente diferente en todos los productos.

### Fuentes Bibliográficas:

- Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y otros Productos para la Salud. en línea >[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/82339a938eb054746fd6222d54ecdc1b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/82339a938eb054746fd6222d54ecdc1b.pdf) >[consulta: 15/12/2017].

-----última línea-----MD