

Antidepresivos y Riesgo de Infarto Agudo de Miocardio

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la clomipramina y la trazodona parecerían reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio, por lo que deberían ser los antidepresivos de elección en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.



Fuente: British Journal of Clinical Pharmacology

Título original: Differential Effects of Antidepressant Subgroups on Risk of Acute Myocardial infarction: A Nested Case-control Study

Autores: Alqdwah-Fattouh R, Rodríguez-Martín S, de Abajo F y colaboradores

Institución: Universidad de Alcalá, Madrid; Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España

Introducción

El uso de antidepresivos está aumentando a nivel mundial, no solo para tratar los síntomas depresivos sino también diversas enfermedades. Los antidepresivos difieren considerablemente en su mecanismo de acción y efectos adversos asociados, pero en general todos tendrían eficacia terapéutica similar. La selección del antidepresivo debería tener en cuenta el perfil riesgo-beneficio, particularmente en pacientes con mayor riesgo cardiovascular.

La asociación de los antidepresivos con el infarto agudo de miocardio (IAM) no estaría determinada, y los resultados de las investigaciones son incongruentes al respecto.

Hay que tener en cuenta que la depresión parecería aumentar el riesgo de IAM.

Según algunos estudios, la serotonina estaría involucrada en la agregación plaquetaria, por lo que los agentes que tienen efecto antiagregante plaquetario mediado por la serotonina, así como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la clomipramina, y los antagonistas del receptor 5-HT_{2A}, como la trazodona, parecerían reducir el riesgo de eventos aterotrombóticos. Otros antidepresivos tendrían efecto nulo sobre el IAM.

El objetivo de la presente investigación fue analizar la asociación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de IAM.

Métodos

Este estudio de casos controles fue realizado en España. Los datos fueron extraídos de la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), que incluye una cohorte representativa de la población española con respecto a edad y sexo. Esta base de datos anónimos contiene información demográfica y clínica, así como los fármacos que fueron prescritos. El diagnóstico de IAM se basó en la *Classification of Primary Care, version 2* (ICPC-2) y la *International Classification of Diseases, version 9, Clinical Modification* (ICD- 9-MC). Las prescripciones se clasificaron según el sistema *Anatomical Therapeutic Chemical*. Se incluyeron pacientes de entre 40 y 99 años que tenían, al menos, un año de registro con su médico de atención primaria durante 2002 a 2015, sin antecedentes de cáncer o IAM. Los participantes fueron seguidos hasta que presentaron IAM, cumplieron 100 años, fueron diagnosticados con cáncer, murieron o finalizó el estudio. Se identificaron los casos de IAM incidentes. La fecha índice se definió como la fecha del primer registro de IAM. Por cada caso, se emparejaron 5 controles de forma individual por edad, sexo y fecha índice. Sobre la base del uso de antidepresivos, los pacientes se clasificaron como usuarios actuales, usuarios recientes (última receta entre 31 y 365 días previos a la fecha índice), usuarios anteriores (última receta más de 365 días previos a la fecha índice) y no usuarios. La dosis y la duración del tratamiento con antidepresivos también se analizaron. Los antidepresivos se clasificaron según su mecanismo de acción en 6 grupos: ISRS; inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN); antidepresivos tricíclicos (ATC) con acción inhibitoria preferencial sobre la recaptación de serotonina (SER); antagonistas del receptor de serotonina con inhibición de la recaptación de serotonina (ASIR); antagonistas del receptor alfa-2 noradrenérgico con antagonismo serotoninérgico específico (NaSSa, por su sigla en inglés), y otros. La asociación entre el uso de cada subgrupo específico de antidepresivos y el riesgo de IAM se evaluó calculando los *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) entre los sujetos que usaban antidepresivos de interés frente a los que no empleaban estos fármacos mediante regresión logística condicional. En el modelo se incluyeron de forma simultánea los 6 grupos de antidepresivos. Los OR fueron ajustados (ORA) por posibles factores de confusión. La interacción potencial del uso de antidepresivos se analizó con la edad, el sexo y los antecedentes de riesgo cardiovascular. También se realizaron análisis de sensibilidad.

Resultados

Se incluyeron 24 155 casos de IAM y 120 755 controles emparejados. El promedio del tiempo de seguimiento fue de 3.76 años para los casos y 3.61 años para los controles. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de uso de fármacos cardiovasculares fue mayor en los casos que en los controles. La comorbilidad cardiovascular fue más elevada entre los sujetos que usaban antidepresivos que en aquellos que no los utilizaban.

Al analizar los antidepresivos como grupo, el uso de estos fármacos parecería reducir el riesgo de IAM. La incidencia de IAM fue del 7.92% entre los usuarios actuales de antidepresivos y del 7.69% en los controles (ORA: 0.86; IC 95%: 0.81 a 0.91). Este riesgo reducido de IAM desapareció al interrumpir el tratamiento con antidepresivos (ORA: 1.06; IC 95%: 0.98 a 1.14) y fue más notorio cuando el tratamiento con

antidepresivos duró más de un año (ORA para más de un año: 0.83, IC 95%: 0.78 a 0.89; ORA para un año o menos: 0.92, IC 95%: 0.84 a 1.00).

Al analizar el riesgo de IAM según el subgrupo de antidepresivo, se observó menor riesgo de IAM entre los usuarios actuales de ISRS (ORA: 0.86; IC 95%: 0.81 a 0.93) y los usuarios actuales de ASIR (ORA: 0.76; IC 95%: 0.64 a 0.91), que desapareció en ambos subgrupos al interrumpir el tratamiento. Esto indicaría que el efecto dependía de la duración del tratamiento en ambos subgrupos. Para los ATC-SER también se observó que el efecto dependía de la duración (ORA para más de un año: 0.77; IC 95%: 0.62 a 0.96), impulsado principalmente por la clomipramina. En ningún subgrupo de antidepresivos se demostró de forma clara que el efecto estuviera asociado con la dosis. El escitalopram (ORA: 0.80; IC 95%: 0.70 a 0.92), la sertralina (ORA: 0.83; IC 95%: 0.72 a 0.97), la clomipramina (ORA: 0.62; IC 95%: 0.40 a 0.96) y la trazodona (ORA: 0.76; IC 95%: 0.64 a 0.91) demostraron mayores efectos para reducir el riesgo de IAM. El sexo, la edad y los antecedentes de riesgo cardiovascular no influyeron de manera significativa en el efecto de los ISRS y los ASIR sobre el IAM. Los resultados de los análisis de sensibilidad fueron similares a los del análisis principal.

Discusión

El uso de antidepresivos parecería reducir el riesgo de IAM; no obstante, este efecto no se observaría con todos los subgrupos de antidepresivos. Particularmente los sujetos que usaron por más de un año ISRS, trazodona o clomipramina tuvieron menor riesgo de IAM, y esto no estuvo influenciado significativamente por la edad, el sexo o el antecedente de riesgo cardiovascular.

La depresión sería un factor de riesgo de IAM y esto podría explicar, al menos en parte, la discrepancia entre los estudios previos. Sin embargo, en el presente estudio los antecedentes de depresión no afectaron los resultados. El número escaso de usuarios de antidepresivos incluidos en los ensayos previos también podría haber sido un impedimento para demostrar el efecto protector. Además, este efecto protector solo se observaría con algunos antidepresivos y dependería de su mecanismo de acción. Los antidepresivos que podrían reducir el riesgo de IAM serían los ISRS, la trazodona y la clomipramina. Estos 3 agentes interfieren con las acciones de la serotonina y, en última instancia, evitarían la agregación plaquetaria. Algunos estudios indican que los ISRS inhibirían la recaptación de serotonina, tanto en las neuronas como en las plaquetas. La serotonina parece ser un activador plaquetario débil, pero podría potenciar la agregación inducida por otras sustancias, y esto provocaría mayor activación plaquetaria y vasoconstricción. El uso prolongado de ISRS alteraría la función plaquetaria, lo que, si bien podría aumentar el riesgo de hemorragia, también reduciría el riesgo aterotrombótico. Los resultados del presente estudio sugieren que el efecto de los ISRS sobre el IAM dependería de la duración del tratamiento. Los únicos ISRS que no disminuyeron el riesgo de IAM fueron la fluoxetina y la fluvoxamina. De todos los ATC, la clomipramina sería la que mayor afinidad por el transportador 5-HT tendría, y su efecto sobre las plaquetas sería similar al de los ISRS. El uso de otros ATC no demostró reducir el riesgo de IAM. La trazodona es un fármaco considerado multifuncional ya que, según la dosis, tiene efecto antidepresivo o hipnótico. En dosis altas, este agente actúa como un ISRS; no obstante, generalmente se lo utiliza en dosis bajas. Las plaquetas cuentan con numerosos receptores 5-HT_{2A} y su activación favorece el crecimiento de trombos. Es por esto que se cree que los

antagonistas del receptor 5-HT_{2A}, como la trazodona, tendrían propiedades antitrombóticas. Además, al igual que los ISRS, el uso de trazodona estaría asociado a hemorragia gastrointestinal. Si bien el alivio de los síntomas depresivos también podría haber reducido el riesgo de IAM, se cree que esto se debería principalmente a los efectos directos de los ISRS, la trazodona y la clomipramina sobre la agregación plaquetaria.

Conclusión

Los hallazgos del presente estudio indicarían que el uso actual de antidepresivos que interfieren de manera selectiva con la recaptación de serotonina (ISRS y clomipramina), así como los antagonistas del receptor 5-HT_{2A} (trazodona) estaría asociado con disminución del riesgo de IAM. Por lo tanto, estos antidepresivos estarían indicados de manera particular en pacientes con mayor riesgo cardiovascular.