

Farmacovigilancia de la sertralina en pacientes cubanos con episodio de depresión mayor

Pharmaceutical surveillance of sertraline in Cuban patients affected by major depression episode

Leslie Pérez Ruiz^I; Ana María. Ramos Cedeño^{II}; Juan Rafael Cordero Jiménez^{III}; Odalis Isabel Fernández López^{IV}

^ILicenciada en Ciencias Farmacéuticas. Asistente. Investigadora Agregada. Centro de Inmunología Molecular (CIM). La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Farmacología. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Profesora Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Psiquiatría. Máster en Longevidad Satisfactoria. Asistente. Hospital Provincial "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Psiquiatría. Máster en Longevidad Satisfactoria. Asistente. Hospital Provincial "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.

RESUMEN

En la depresión predominan síntomas como: desinterés, fatiga, sentimientos de inutilidad, desconcentración, deseos de muerte e insomnio. Entre los medicamentos para tratarla se encuentra la sertralina. Con el objetivo de evaluar su seguridad, se revisaron 40 historias clínicas y cuadernos de recogida de datos de los pacientes incluidos en ensayo clínico fase III, aleatorizado, controlado y a doble ciegas: "Uso de sertralina en pacientes con episodio de depresión mayor", pertenecientes al Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y eventos adversos, con los cuales se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal que clasifica como un estudio de utilización de medicamentos sobre consecuencias prácticas. La información fue analizada mediante SPSS, versión 13.0 para Windows. De los 40 pacientes incluidos, 24 presentaron eventos adversos para un 60 %; de ellos, 16 (67 %) en el grupo tratado con sertralina y 8 (33 %) en los tratados con placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron: disminución de peso, sequedad bucal, cefalea, diarreas y náuseas. En su mayoría resultaron de

intensidad ligera, causalidad probable y sin necesidad de tratamiento. El uso del fármaco se consideró seguro en el tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Ensayo clínico, farmacovigilancia, evento adverso, reacción adversa, sertralina, depresión.

ABSTRACT

Some predominant symptoms in depression are lack of interest, fatigue, feeling of uselessness, lack of concentration, desire of being dead and insomnia. One of the drugs to treat this illness is Sertraline. For the purpose of evaluating its safety, 40 medical histories and data collection logs with information on patients included in a double-blind, controlled, randomized phase III clinical trial "Use of Sertraline in patients suffering episodes of great depression" were reviewed. These patients were seen at "Gustavo Aldereguía Lima" hospital. Demographic, clinical and adverse event data were obtained to undertake a descriptive, observational and cross-sectional study, which was classified as a study of practical consequences of drug use. The information was analyzed by SPSS, 13.0 version for Windows software. Of the 40 patients, 24 presented with adverse events for 60 %; 16 (67 %) came from the Sertraline-treated group and 8 (33 %) from the placebo group. The most frequent adverse events were loss of weight, dry mouth, headache, diarrheas and nauseas. Most of them were mild, probable causality and treatment was not required. The use of this drug was regarded as safe in treating this type of patients.

Key words: Clinical trial, pharmaceutical surveillance, adverse event, adverse reaction, Sertraline, depression.

INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad mental cuya prevalencia se estima entre el 3 y el 5 % y su morbilidad a lo largo de la vida puede llegar a ser del 10 %.¹⁻⁵

Según la Organización Mundial de la Salud, el trastorno depresivo mayor tiene una tendencia a convertirse en la segunda causa de discapacidad a nivel mundial para el año 2020⁶ y su prevalencia se calcula en 4,9 %.⁷

Para su tratamiento existe una amplia gama de fármacos desarrollados a partir de la década de los 50, como los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), antidepresivos tricíclicos y más recientemente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, entre otros.⁸

Teniendo en cuenta que la sertralina es un producto registrado, se desarrolló en nuestro país un ensayo clínico multicéntrico utilizando un producto genérico de una compañía de la India (CIPLA), el cual fue autorizado por la agencia regulatoria

cubana (CECMED), para evaluar la seguridad y tolerancia del producto en la población cubana. Para la realización de este trabajo se contabilizaron las reacciones adversas registradas en los cuadernos de recogida de datos de los pacientes de la provincia de Cienfuegos que fueron incluidos en el ensayo clínico, estos resultados ayudarán a conocer si es aconsejable su uso y extensión en la práctica médica habitual, logrando, de ser así, un impacto social y a la vez saber si es justificable la compra de él, lo que repercute desde el punto de vista económico.

Por todo lo anterior el objetivo fue evaluar la seguridad de la sertralina en pacientes con diagnóstico de depresión mayor de la provincia de Cienfuegos durante los años 2005-2006.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal que clasifica como un estudio de utilización de medicamentos sobre consecuencias prácticas, para ello se revisaron las historias clínicas y cuadernos de recogida de datos de 40 pacientes incluidos en el ensayo clínico académico, fase III, multicéntrico "Uso de la sertralina en pacientes con episodio de depresión mayor", que acudieron a la consulta de psiquiatría del Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de la provincia de Cienfuegos durante el período 2005-2006. Estos pacientes se diagnosticaron según lo establecido en el Manual diagnóstico y estadística de los trastornos mentales (DSM-IV).

La duración del tratamiento fue de 10 semanas y el seguimiento de 6 meses. La dosis inicial para ambos grupos fue de 50 mg diarios que podían incrementarse a partir de la 4^{ta} semana, a razón de 50 mg cada 2 semanas, hasta una dosis máxima de 200 mg diarios.^{9,10} Durante el tratamiento el 50% de los pacientes incluidos podía recibir el medicamento de estudio o el placebo, mientras que en el seguimiento todos recibieron sertralina.

Se recogió la cantidad de eventos adversos, tipo de evento adverso, gravedad, desenlace, actitud con respecto al fármaco y si requirieron tratamiento. Se clasificaron según su intensidad en: ligeros, moderados y severos. Para evaluar la causalidad se clasificaron en: definitivas, probables, posibles, condicionales y no relacionadas de acuerdo con el algoritmo de Karch-Lasagna.¹¹

Los resultados obtenidos fueron introducidos y procesados mediante el paquete estadístico SPSS versión 13.0 para Windows y fueron expresados en número y porcentaje utilizando estadística descriptiva.

RESULTADOS

El 50 % de los pacientes fue incluido en el grupo tratado con sertralina y el otro porcentaje se incluyó en el grupo placebo.

No existieron diferencias estadísticas en cuanto a datos demográficos. Predominó el sexo femenino con 36 mujeres y piel blanca con 34 pacientes, para un 90 y 85 % respectivamente. La edad promedio fue de 44 años.

Existieron 10 interrupciones, 8 fueron abandono voluntario y 2 eventos adversos (disminución del peso corporal y náuseas). De los 30 pacientes que pasaron al seguimiento, dos interrumpieron en el grupo de sertralina y tres en el grupo placebo para un 13 y 20 % respectivamente.

De los 40 pacientes evaluados, 24 presentaron eventos adversos para un 60 %, con una distribución y frecuencia de aparición como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de los eventos adversos por grupo de tratamiento

Grupo de tratamiento	No. pacientes con eventos adversos	Frecuencia de aparición
Sertralina	16 (67 %)	58 (76 %)
Placebo	8 (33 %)	18 (24 %)
Total	24 (100 %)	76 (100 %)

Fuente: HC y CRD del ensayo clínico "Farmacovigilancia de la sertralina en pacientes cubanos con episodio de depresión mayor. Hospital Gustavo Aldereguía Lima. 2005-2006.

Los eventos adversos más comunes encontrados en ambos grupos se muestran en la tabla 2. De ellos, en el grupo de sertralina, la disminución de peso corporal marcada (más de 5 kg) en un paciente y en el grupo placebo un paciente con náuseas que le impedían el desempeño diario de actividades, hicieron que ambos individuos abandonaran el tratamiento.

Tabla 2. Eventos adversos más comunes para el grupo sertralina y el grupo control

Evento adverso	Sertralina		Placebo	
	No.	%	No.	%
Disminución de peso corporal	10	17,2	-	-
Sequedad bucal	6	10,3	21	27,6
Diarreas	6	10,3	-	-
Cefalea	6	10,3	-	-
Náuseas	-	-	17	22,3
Disminución del estímulo sexual	-	-	9	11,8

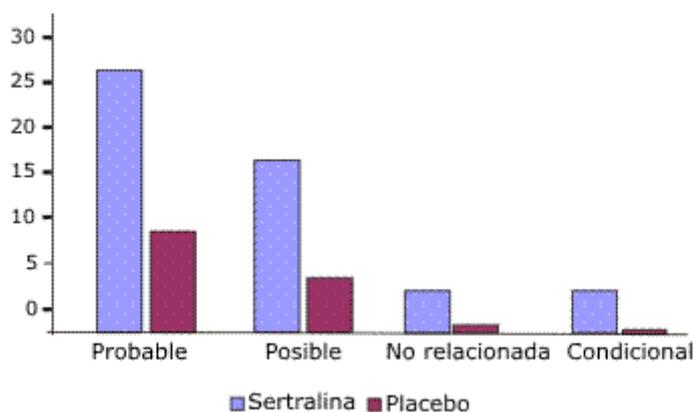
Fuente: HC y CRD del ensayo clínico "Farmacovigilancia de la sertralina en pacientes cubanos con episodio de depresión mayor. Hospital Gustavo Aldereguía Lima. 2005-2006.

En ambos grupos predominaron los eventos adversos de intensidad ligera para un 55 % en el grupo de sertralina y 61 % en el grupo del placebo. Se reportaron 4

eventos adversos de intensidad severa, uno en el grupo tratado con sertralina y tres en el grupo placebo.

El 71 y 95 %, respectivamente, de los eventos reportados para sertralina y placebo evolucionaron hacia la recuperación. En ambos grupos el mayor porcentaje no requirió tratamiento, comportándose un 88 % en el grupo de estudio y 89 % en el grupo control.

La relación de causalidad entre el tratamiento utilizado y la reacción adversa observada se comportó como se observa en la figura, donde el mayor número se clasificó como probable, pues la reacción aparece como reportada para el producto y desaparecía cuando se dejaba de exponer el paciente al fármaco.



Grupo	Probable		Posible		No relacionada		Condicional	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sertralina	29	73	19	76	5	83	5	100
Placebo	11	27	6	24	1	17	0	0
Total	40	100	25	100	6	100	5	100

Fuente: Historias clínicas y cuadernos de recogida de datos del ensayo clínico "Farmacovigilancia de la sertralina en pacientes cubanos con episodio de depresión mayor". Hospital Gustavo Aldereguía Lima. 2005-2006.

Fig. Relación de causalidad.

DISCUSIÓN

Referente a las interrupciones de tratamiento debido a la aparición de eventos adversos, reportes de la literatura registran tasas entre 5-19% de interrupciones por eventos adversos.¹²⁻¹⁷

Con respecto a los eventos adversos más comunes reportados en nuestro trabajo, se puede decir que estos resultados coinciden parcialmente con los efectos secundarios comúnmente reportados para la sertralina, ya que en el expediente de esta no se reporta la cefalea y la disminución de peso está reportada como rara. Es válido aclarar que la cefalea si aparece entre los reportados en estudios de pos comercialización y que algunos estudios sugieren que el tratamiento a corto plazo puede provocar pérdida de peso.^{18,19} Por otra parte, en estudios clínicos realizados con sertralina procedente de otras compañías farmacéuticas, sí se reportan la sequedad bucal, diarreas y náuseas.²⁰

En cuanto a la relación de causalidad, en ambos grupos se comportó de manera similar, ya que el mayor número fue clasificado como probable. Este resultado coincide con la literatura revisada, donde la aparición de los eventos adversos para la mayoría de los fármacos se clasifica en esta categoría cuando los reportes se realizan adecuadamente.^{12,13,17,18}

En conclusión, el uso de la sertralina en pacientes con diagnóstico de depresión mayor es seguro, ya que solo se reportaron eventos adversos conocidos de intensidad ligera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Del Rio J. Fármacos antidepresivos y antimaníacos. En: Florez J. Farmacología humana. Cap. 32. Madrid: Ed: Masson; 2001. p. 549, 551-3.
2. Kaplan HI, Sadock BJ. Terapias biológicas. En: Kaplan HI, Sadock BJ. Sinopsis de Psiquiatría. 7^{ma} ed. México, DF: Editorial Médica Panamericana; 1996. p. 884-905.
3. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-II-R pschyaatric disorders in United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arh Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
4. Colectivo de autores. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Pautas diagnósticas y de actuación en la atención primaria. Madrid: OMS; 1996.
5. Vademecum de Psiquiatría. Colección Científica en Neurociencias. Ciudad de Guatemala: Editorial Medita; 1998.
6. Parikh S, Lam R and the CANMAT Depression Workgroup. Definitions, prevalence and health burden: clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. *Can J Psychiatry*. 2001;46 Suppl 1:13S-20S.
7. Ballenger JC. Anxiety and depression: optimizing treatments. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000 June;2(3):71-9.
8. Preskorn SH. Clinical Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors. Washington: Professional Communications, Inc.; 1996.
9. Preskorn SH, Lane RM. Sertraline 50 mg daily: the optimal dose in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10(3):129-41.
10. Cipla [homepage on the internet]. Medical Catalog. Serdep Tablets. [citado 16 Nov 2006]. [aprox. 2 pantallas]: Disponible en: <http://www.cipla.com/admin.php?mode=cat&action=disp&parentid=2&catid=37>
11. Laporte JR, Capella D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 105.

12. Moscovitch A, Blashko CA, Eagles JM, Darcourt G, Thompson C, Kasper S, et al. A placebo-controlled study of Sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Feb;171(4):390-7.
13. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et al. Efficacy of Sertraline in the Treatment of Children and Adolescents With Major Depressive Disorder: Two Randomized Controlled Trials for the Sertraline Pediatric Depression Study Group. *JAMA*. 2003 Aug 27;290(8):1033-41.
14. Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH. The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(11):598-607.
15. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batar E. Comparison of Sertraline and Nortriptyline in the Treatment of Major Depressive Disorder in Late Life. *Am J Psychiatry*. 2000;157:729-36.
16. George T, Theodoros MT, Chiu E, Krapivensky N, Hokin A and Tiller JW. An open study of sertraline in patients with major depression who failed to respond to moclobemide. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33(6):889.
17. Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, Newhouse P, Krishnan KR, Shiovitz T, et al. An 8-Week Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sertraline in Elderly Outpatients with Major Depression. *Am J Psychiatry* 2003;160(7):1277-85.
18. Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M, Claghorn JL, Mendels J, Petrie WM, et al. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry*. 1995;38(9):592-602.
19. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C, Croft H, Settle E Jr, Houser T, et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther*. 1999;21(4):643- 58.
20. Altruline. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 49 ed. México, DF, 2003. Disponible en: <http://plm.wyeth.com.mx/>

Recibido: 5 de octubre de 2010.

Aprobado: 13 de noviembre de 2010.

Lic. *Leslie Pérez Ruiz*. Centro de Inmunología Molecular (CIM), Calle 216 esq. 15, Atabey, Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: leslie@cim.sld.cu