

Trazodona, un antidepresivo sedante

La trazodona es un antidepresivo sedante autorizado en España desde 1973, con un mecanismo de acción dual serotoninérgico: en presinapsis es inhibidor de la recaptación de serotonina y en postsinapsis antagonista de los receptores de 5-HT_{2a}. Según la Ficha Técnica, la actividad sedante se basa presumiblemente en su relativa alta afinidad antagonista por el receptor central α_1 y su relativa baja afinidad antagonista por los receptores H₁. A pesar de su efecto antidepresivo y ansiolítico, tiene propiedades prosexuales (promueve la libido y la potencia eréctil), por un mecanismo de acción todavía no bien conocido. El mecanismo, tanto a nivel periférico como central, antiserotoninérgico y anti α_1 y α_2 adrenérgico todavía está en discusión. No tiene afinidad significativa por los receptores β -adrenérgicos, histaminérgicos H₂, dopaminérgicos ni colinérgicos y su metabolito activo mCPP (m-clorofenil piperazina) es un agonista no específico de la serotonina¹.

Su indicación autorizada es el tratamiento en adultos de los episodios depresivos mayores y de los estados mixtos de depresión y ansiedad, con o sin insomnio secundario. La dosis inicial es de 100-150 mg al día administrados en dosis divididas después de las comidas, o en dosis única al acostarse, que se debe aumentar en 50 mg al día cada 3 ó 4 días hasta llegar a la dosis terapéutica efectiva óptima. La dosis máxima es de 400 mg al día y en pacientes hospitalizados puede llegarse a 600 mg al día administrados en dosis divididas. En ancianos se comienza con dosis más bajas (50-100 mg) y no suelen excederse los 300 mg al día, evitando dosis únicas superiores a 100 mg, pues el aclaramiento y la excreción del medicamento son más lentos en estos pacientes, probablemente por la reducción de la actividad hepática relacionada con la edad¹. Todas las presentaciones comercializadas contienen comprimidos fraccionables de 100 mg. Por sus características, en diversos países se ha ido incrementando su uso para el tratamiento del insomnio, generalmente a dosis menores que la indicada para el tratamiento de la depresión. En las guías se recoge su empleo en el insomnio, junto con el de otros antidepresivos sedantes, con nivel de evidencia B: *No hay suficiente evidencia para recomendar la utilización, hasta obtener resultados de estudios a largo plazo,*

recomendándose su uso en caso de depresión o de comorbilidad con un Síndrome Ansioso-Depresivo^{2,3}. En Estados Unidos su prescripción para el tratamiento de la depresión fue disminuyendo a lo largo de la década de los 90, mientras que paralelamente se iba incrementando su uso fuera de indicación en insomnio, llegando a ser el medicamento más prescrito para esta indicación hasta que en el año 2001 fue superado por el zolpidem, quedando en segundo lugar⁴. En España el incremento en el uso de trazodona es muy llamativo, pues pese a llevar comercializado más de 40 años ha registrado un aumento sostenido de su consumo, pasando de 0,23 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) en el año 2000, a 2,39 DHD en 2013, diez veces más⁵.

En el tratamiento del insomnio se utiliza a dosis consideradas subterapéuticas para la depresión, 100 mg al día en toma nocturna, o incluso menos. Un estudio de búsqueda de dosis llevado a cabo en pacientes con depresión encontró efectos sobre los trastornos del sueño a dosis de 50 a 100 mg al día, siendo más efectiva la dosis de 100 mg. No se ha estudiado la dosis eficaz en insomnio en pacientes sin depresión⁴.

En una revisión de los 18 estudios realizados en humanos y publicados entre 1980 y 2003 en inglés se concluyó que los datos que apoyan

el amplio uso de la trazodona en el insomnio son mínimos, pues sólo un estudio se había realizado en pacientes no deprimidos, los tamaños muestrales eran pequeños (especialmente en los pocos estudios que empleaban medidas polisomnográficas, que incluyeron entre 6 y 17 pacientes), la duración generalmente era corta (entre 1 noche y 6 semanas), muchos carecían de grupo control o era inadecuado y la metodología estadística no siempre se consideró adecuada⁴.

DATOS EN FEDRA

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA, a 6/5/2016 figuran 409 notificaciones espontáneas en las que se considera la trazodona como sospechosa de haber producido la reacción adversa, por sí misma (375) o en interacción (34 notificaciones).

Como puede verse en la Tabla 1, los casos notificados corresponden con mayor frecuencia a pacientes ancianos, más mujeres que hombres, se consideran graves el 30% y la indicación más frecuentemente recogida se relaciona con trastornos depresivos, seguida del insomnio y de la ansiedad, no consta en el 30% de los casos. Llama la atención que en las 298 (73%) notificaciones en las que figura la dosis de trazodona predominan las dosis bajas, teóricamente infraterapéuticas como dosis de mantenimiento en las indicaciones autorizadas, pues el 90%

TABLA 1. Características generales de las notificaciones espontáneas de trazodona

Características de los casos	Nº casos n (%)
Sexo (<i>Femenino</i>)	281 (69%)
Edad [<i>Mediana (Rango)</i>]	69 (19-98 años)
Grupo de Edad (<i>Ancianos</i>)	218 (53,3%)
Gravedad	
<i>Graves</i>	123 (30%)
<i>Mortal</i>	3 (0,7%)
Indicación de la trazodona	
<i>Depresión y trastornos depresivos</i>	137 (33,5%)
<i>Insomnio y trastornos del sueño</i>	66 (16,1%)
<i>Ansiedad</i>	24 (5,9%)
<i>Trast. de adaptación con ansiedad y/o depresión</i>	9 (2,2%)
<i>Demencias</i>	9 (2,2%)
<i>Otros</i>	40 (9,8%)
<i>No consta</i>	124 (30,3%)
Dosis diaria de trazodona (mg)	
≤ 50	94
>50 y ≤ 100	173
150	13
200-300	16
500	1
5.000*	1
Sospecha de interacción	34 (8%)
Madrid (n %)	47 (11,5%)
TOTAL	409

*Notificado como Sobredosis

de los casos en los que consta, los pacientes recibieron dosis iguales o inferiores a 100 mg al día, lo que corresponde al 65% del total de casos notificados. Esto podría relacionarse con la elevada proporción de ancianos, o con que frecuentemente su empleo se relacione con trastornos del sueño, independientemente de que se trate de enfermos con depresión o no, pues además de la trazodona en 34 notificaciones figura al menos otro antidepressivo como sospechoso por sí mismo, en 21 figuran uno o más antidepressivos en interacción y en otras 21 constan como concomitantes no sospechosos.

En los 34 casos comunicados como sospecha de interacción con trazodona figuran 71 medicamentos, en 23 de ellos se recoge más de un medicamento sospechoso de interactuar con trazodona, en algunos casos incluso del mismo grupo terapéutico. Los más frecuentes, como puede verse en la Tabla 2, son los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central: antidepressivos (23 medicamentos en 21 notificaciones), antipsicóticos (13 en 10 notificaciones) y ansiolíticos (7 en 6 notificaciones).

Tabla 2. Medicamentos en interacción con trazodona

MEDICAMENTOS EN INTERACCIÓN	N
ANTIDEPRESIVOS	21
ISRS	15
Fluoxetina	5
Citalopram	4
Sertralina	3
Escitalopram	2
Paroxetina	1
Otros antidepressivos	7
Venlafaxina	3
Duloxetina	2
Mirtazapina	2
Desvenlafaxina	1
Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	1
Amitriptilina	1
ANTIPSIKÓTICOS	10
Quetiapina	6
Olanzapina	3
Risperidona	1
Aripiprazol	1
Haloperidol	1
Tiaprida	1
ANSIOLÍTICOS	6
Lorazepam	3
Alprazolam	2
Bromazepam	1
Diazepam	1
ANTIPIKÉPTICOS	3
Carbamazepina	1
Valpromida	1
Levetiracetam	1
ANTIDEMENCIA	3
Donepezilo	2
Memantina	1
ANTIBIÓTICOS	3
Linezolid	2
Levofloxacino	1
OPIACEOS	2
Tramadol	1
Metadona	1

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas con Trazodona: HLT más frecuentes

HiRAM	N	HiRAM	N
Signos y síntomas neurológicos NCOC	65	Trastornos de la erección y de la eyaculación	11
Mareo	60	Priapismo	11
Presíncope	3	Disfunción eréctil	1
Mioclono	2	Síntomas vesicales y uretrales	10
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	41	Incontinencia urinaria	6
Somnolencia	26	Polaquiuria	2
Síncope	9	Retención urinaria	2
Sedación	2	Espasmo vesical	1
Nivel de conciencia disminuido	2	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	10
Fluctuación de la conciencia	1	Anormalidades del habla y del lenguaje	10
Pérdida de conciencia	1	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	9
Síntomas de ansiedad	32	Hepatitis aguda	3
Nerviosismo	18	Hepatitis	3
Agitación	11	Hepatitis fulminante	1
Ansiedad	7	Hepatitis autoinmunitaria	1
Trastornos asténicos	27	Hepatitis crónica persistente	1
Cefaleas NCOC	27	Anormalidades de la respiración	9
Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	26	Disnea	5
Sequedad oral y alteración de la saliva	23	Síndrome de apnea del sueño	2
Boca seca	22	Depresión respiratoria	1
Hipersecreción salival	1	Apnea	1
Confusión y desorientación	22	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	9
Estado confusional	17	Estreñimiento	6
Desorientación	5	Hipomotilidad gastrointestinal	1
Edema NCOC	18	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1
Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño (Insomnios)	15	Dilatación gástrica	1
Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	15	Síntomas y signos cardíacos NCOC	8
Ataxia	8	Palpitaciones	8
Alteración del equilibrio	7	Diarrea (excl infecciosa)	8
Alteraciones de la percepción (alucinaciones)	14	Diarrea	8
Síntomas y signos del oído interno	14	Parestesias y disestesias	8
Vértigo	13	Parestesia	8
Acúfenos	1	Discinesias y trastornos del movimiento NCOC	7
Trastornos vasculares hipotensivos (hipotensiones)	13	Hiperactividad psicomotora	3
Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	12	Discinesia	2
Taquicardia	9	Hormigueo	1
Bradicardia	2	Acatísia	1
Arritmia	2	Torpeza	1
Temblor (excl congénito)	12	Bradicinesia	1
Tono muscular abnormal	11	Síntomas y signos dispépticos	6
Síndrome neuroléptico maligno	5	Malestar epigástrico	2
Síndrome serotoninérgico	4	Dispepsia	4
Hipotonía	2	Anomalías sensitivas NCOC	6
Desequilibrio del metabolismo del sodio (Hipopotremias)	11	Disgeusia	5
Prurito NCOC	11	Síndrome de la pierna inquieta	1

NCOC: No contemplado en otros conceptos. HLT: Términos de Nivel Alto de MedDRA

En los 409 casos se notifican 801 reacciones adversas, la mayor parte conocidas, aunque de frecuencia no recogida en la ficha técnica, en la que figura que la frecuencia de las reacciones adversas no puede estimarse a partir de los datos disponibles, posiblemente por tratarse de un medicamento antiguo y no disponerse de ensayos clínicos o metanálisis que lo permitan. En las notificaciones al SEFV predominan las alteraciones de sistema nervioso central, muchas de ellas relacionadas con somnolencia, confusión y disminución del nivel de conciencia, mereciendo especial mención los síncope, presíncope y trastornos hipotensivos, los 11 casos de priapismo, posiblemente en relación con propiedades alfa bloqueantes, los 22 casos de boca seca, aunque una de sus supuestas ventajas es la falta de efectos anticolinérgicos, los 11 casos de hiponatremia y, por su gravedad,

los 5 casos de síndrome neuroléptico maligno y 4 de síndrome serotoninérgico. En la tabla 3 se pueden observar los Términos de Alto Nivel (HLT- High Level Term) más frecuentemente notificados con sus Términos Preferentes (PT- Preferred Term) correspondientes.

Las sospechas de reacciones adversas notificadas con trazodona parecen corresponder en gran proporción a su uso como hipnótico, independientemente de que se trate o no de pacientes con depresión o ansiedad. Cuando se utiliza trazodona en pacientes ancianos que reciben simultáneamente otros medicamentos, especialmente aquellos con acción sobre el sistema nervioso central, es importante revisar sus posibles interacciones y estar atento para, en su caso, identificar tempranamente la aparición de reacciones adversas.

Bibliografía

1. Ficha técnica española, disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/78762/FichaTecnica_78762.html
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_465_Insonnio_Lain_Entr_compl.pdf
3. Guía Clínica de Insomnio primario. Fisterra.com
4. Mendelson WB. A Review of the Evidence for the Efficacy and Safety of Trazodone in Insomnia. *J Clin Psychiatry* 66;4: 469-476
5. MSSSI. Informe de Utilización de Medicamentos U/AD/V1/14012015 Utilización de medicamentos antidepressivos en España durante el periodo 2000-2013, <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepressivos-2000-2013.pdf>