

# En pacientes en hemodiálisis, ¿supone mayor riesgo de caídas con fracturas el uso de zolpidem o de trazodona para el tratamiento del insomnio?

Assimon MM, Flythe JE. Zolpidem versus trazodone initiation and the risk of fall-related fractures among individuals receiving maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16:88-97.

Análisis crítico: **Nayara Panizo González<sup>1</sup>, Javier Eduardo Reque<sup>2</sup>, Luis Gerardo D'Marco<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana

<sup>3</sup> Departamento de Medicina y Cirugía. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera-CEU. Valencia

NefroPlus 2021;13(2):31-33

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio de cohortes retrospectivo que incluye a todos los pacientes adultos prevalentes en hemodiálisis en EE. UU. que inician tratamiento con zolpidem o trazodona del 1 de julio de 2013 al 30 de diciembre de 2016. Seguimiento de 30 días tras el inicio del tratamiento.

## ■ Ámbito

 Los datos están extraídos del United States Renal Data System (USRDS).

## ■ Pacientes

### ■ Criterios de inclusión

 Los únicos criterios de inclusión, además de haber iniciado el tratamiento con zolpidem o trazodona en el mencionado periodo de estudio, eran:

- Recibir hemodiálisis durante los 180 días previos al inicio de la medicación en estudio.
- Continuar en hemodiálisis durante el periodo en estudio (30 días tras el inicio de zolpidem/trazodona).

### ■ Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión eran:

- Edad < 18 años.
- Tiempo en diálisis < 90 días.
- Inicio de la medicación en estudio durante un ingreso hospitalario.
- Inicio de la medicación en estudio concomitante a una fractura.
- Datos demográficos incompletos en los registros.

- Si el inicio de la medicación en estudio se hubiera producido con dosis diferentes a las recomendadas para el manejo del insomnio.

## ■ Intervención

De un total de 31.055 pacientes incluidos, 18.941 (61%) iniciaron zolpidem y 12.114 (39%) iniciaron trazodona. Análisis por intención de tratar.

## ■ Variables de resultado

- Evento primario: caída con resultado de fractura que precisa hospitalización en los 30 días siguientes al inicio del tratamiento (definido por presencia en el informe de alta del código CIE-9 o CIE-10 correspondiente a fractura, además del código CIE-9 o CIE-10 correspondiente a caída).
- Evento ampliado: fractura que precisa hospitalización en los 30 días siguientes al inicio de tratamiento (definido por presencia en el informe de alta del código CIE-9 o CIE-10 correspondiente a fractura).

## ■ Tamaño muestral

 No se especifican las estimaciones realizadas para calcular el tamaño muestral necesario.

## ■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio recibe financiación de sendas becas de Institutos Nacionales de Salud. Los autores reciben honorarios de múltiples instituciones científicas y universitarias, además de pagos por consultorías de Astra Zeneca y Fresenius Medical Care.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

No existen diferencias en las características basales de los grupos; la media de edad es de  $59 \pm 14$  años en el grupo de zolpidem y de  $61 \pm 15$  en el de trazodona, y el porcentaje de mujeres es del 45% en el primer grupo y del 47% en el segundo. El porcentaje de diabéticos era del 67 y el 71%, respectivamente. Tampoco había diferencias en el número de indicadores de fragilidad en los dos grupos.

### Variable principal

La *hazard ratio* (HR) ajustada (intervalo de confianza del 95% [IC95%]) de fractura relacionada con caídas en el grupo de zolpidem ( $n = 18.941$ ) fue de 1,71 (1,11-2,63), y la *ratio* por 1.000 personas/año fue de 44,6 frente a 34,1 en el grupo de trazodona ( $n = 12.114$ ). Al analizar los resultados dividiendo a los tratados con zolpidem con dosis baja ( $< 5$  mg/día;  $n = 12.382$ ) y con dosis alta ( $> 5$  mg/día;  $n = 6.559$ ), la HR ajustada (IC95%) fue de 1,60 (1,01-2,55) en el primer caso y de 1,85 (1,01-3,01) en el segundo, con una *ratio* por 1.000 personas/año de 46,2, 41,7 y 34,1 para los grupos de zolpidem a dosis baja, zolpidem a dosis alta y trazodona, respectivamente.

### Variabes secundarias

El análisis por subgrupos sugiere una asociación más potente entre zolpidem y el riesgo de fracturas relacionadas con caídas frente a trazodona en los subgrupos de pacientes de 60 años o más, hombres, individuos con algún indicador de fragilidad y aquellos que recibían, al menos, un fármaco adicional con acción sobre el sistema nervioso central (SNC), pero no se alcanzaba la significación estadística. Estos subgrupos son precisamente aquellos en los que el zolpidem por ficha técnica ha de iniciarse a dosis más bajas, pese a lo que los autores objetivan que el 30% de individuos mayores de 60 años, el 30% de mujeres, el 32% de individuos con indicadores de fragilidad y el 38% de individuos que recibían otro fármaco con acción sobre el SNC habían iniciado el tratamiento con zolpidem a dosis superiores a las recomendadas.

Los análisis ampliados a 60 y 90 días arrojaban resultados similares a los del análisis primario.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes en hemodiálisis, el uso de zolpidem se asocia con mayor riesgo de fracturas relacionadas con caídas en el primer mes tras el inicio del tratamiento que el uso de trazodona para el tratamiento del insomnio. El efecto es independiente de la dosis, pero tiende a ser más acusado en mujeres, individuos mayores de 60 años, frágiles o que reciben algún otro fármaco con acción sobre el SNC.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Es bien conocido el efecto deletéreo que la insuficiencia renal crónica con necesidad de tratamiento renal sustitutivo tiene sobre la calidad del sueño de los pacientes<sup>1</sup>, con el evidente impacto negativo en su calidad de vida. Los hipnóticos no benzodiazepínicos y la trazodona (antidepresivo sedante) son los fármacos más comúnmente prescritos en EE. UU. para el tratamiento de esta problemática.

Conociendo el perfil de efectos adversos de este tipo de medicación en la población general<sup>2-3</sup>, el presente estudio pretende comprobar si el empleo de alguno de ellos conlleva un riesgo incrementado de caídas y fracturas en la población en hemodiálisis.

Se trata de un gran estudio epidemiológico, con lo que la muestra estudiada es altamente representativa de la población en estudio. Tiene en cuenta para el análisis los múltiples factores de confusión implicados en el evento y emplea un diseño de nuevo usuario para mitigar los sesgos asociados a los estudios observacionales con medicación.

El análisis estadístico es complejo y el estudio consta de varias limitaciones derivadas de su naturaleza observacional, como el hecho de que no se hayan registrado las cifras tensionales ni se disponga de seguridad sobre la correcta cumplimentación de los tratamientos y, sobre todo, el hecho de que la aparición del evento se registre exclusivamente por el código empleado en el informe de alta con la alta probabilidad derivada de casos perdidos.

Aun así, consideramos que se trata de un estudio que apoya al clínico en la toma de decisiones, apuntando a una mayor seguridad en el empleo de trazodona sobre zolpidem en pacientes con riesgo de caídas y/o fracturas. Asimismo, en caso de emplear este úl-

timo, los resultados de este trabajo alertan sobre la importancia del empleo de dosis bajas en mujeres, ancianos, pacientes con alto índice de fragilidad o aquellos que reciben otros fármacos psicótrópos.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Consideramos que se trata de un estudio metodológicamente riguroso y bien diseñado, que emplea múltiples recursos para mitigar los sesgos derivados de su naturaleza observacional. Llama la atención sobre una problemática escasamente representada en la bibliografía científica, pero de alto impacto en la práctica clínica diaria y en la calidad de vida de los pacientes en hemodiálisis, facilitando la toma de decisiones basada en la evidencia científica.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Tratamiento renal sustitutivo

**Tema:** Insomnio en hemodiálisis

**Tipo de artículo:** Original

**Palabras clave:** Hemodiálisis. Sedantes. Hipnóticos. Fracturas. Caídas

**NIVEL DE EVIDENCIA:** IIb

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** B

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)).

### Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés en relación con el presente artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eloit S, Holvoet E, Dequidt C, Maertens SJ, Vanommeslaeghe F, Van Biesen W. The complexity of sleep disorders in dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;14:2029-36.
2. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0174730.
3. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4551.