

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-contróles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios *cross sectional* e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

Uso de SSRI en mujeres de edad mediana sin problemas mentales relacionado con aumento del riesgo de fractura

Los hallazgos muestran asociación continuada en el tiempo, sugiriendo menos duración del tratamiento cuando se usa para síntomas vasomotores

SHEU YH, LANTEIGNE A, STÜRMER T, PATE V, AZRAEL D, MILLER M.

SSRI use and risk of fractures among perimenopausal women without mental disorders [published online ahead of print June 25, 2015]. Inj Prev. doi: 10.1136/injuryprev-2014-041483.

Resumen

El Inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina (SSRI), paroxetina de 7,5 mg fue aprobado por la FDA en el 2013 para el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. Se ha visto previamente que los SSRI que estaban asociados con un aumento del riesgo de fractura en pacientes psiquiátricos.

Debido al número de mujeres que pueden prescribirse con SSRI para sus síntomas menopáusicos, que posiblemente aumente, los investigadores hicieron un estudio para ver si las mujeres que no tenían desórdenes psiquiátricos y tomaban SSRI tenían un riesgo de fractura aumentado

Usando datos de PharMetrics Claims Database, los investigadores compararon 137 031 mujeres entre 40 y 64 años sin enfermedad mental quienes tomaron SSRI desde 1988 al 2010 con una cohorte de 236 294 mujeres de la misma edad quienes fueron prescritas con antagonistas H2 (H2As) o inhibidores de la bomba

de protones (PPIs), usualmente prescritas para desórdenes gástricos, durante el mismo periodo de tiempo.

Las tasas de fracturas en aquellas que tomaron fueron 76% más altas después de un año de tratamiento, 73% más altas después de dos años de tratamiento, y 67% más alta después de 3 años de tratamiento comparadas con las que tomaron H2/PPI.

Los investigadores concluyen que los SSRI parece que aumentan el riesgo de fractura en las mujeres de edad media que no tienen enfermedad psiquiátrica y que el efecto es sostenido en el tiempo.

Nota del editor

Estamos siendo testigos de un cambio transformacional en como las modalidades terapéuticas son investigadas para los riesgos, beneficios y costos. El patrón de oro tradicional para pruebas de drogas ha sido el ensayo aleatorio y controlado, a pesar de su deficiencia al ser

aplicado a poblaciones altamente selectivas, con estrictos criterios de inclusión y exclusión, y luego extrapolar los resultados a la población general y, a menudo, muy diferentes. El patrón secundario han sido los diferentes tipos de estudios observacionales

El cambio de paradigma ha llegado en el uso de bases de datos sanitarios gigantescas disponibles a través de la tecnología informática moderna como se usa en este estudio que es el foco de este tema de *First to Know*. Ahora estamos en condiciones de buscar² la utilización y los resultados de las terapias en las poblaciones del mundo real y durante períodos de tiempo prolongados.

Aunque ninguna de estas modalidades es perfecta, el uso de grandes bases de datos se convertirá en un mecanismo importante para la detección de los riesgos y beneficios de los medicamentos y procedimientos. El documento que se examina aquí ilustra el uso de una base de datos de la salud grande y expone algunos de los beneficios y las dificultades que implica la extracción de datos significativos que puede dirigir la futura práctica clínica.

Wulf Utian, MD, PhD, DSc (Med)
Editor, First to Know

Comentario. En este trabajo utilizando datos de una base de datos de una reclamación de farmacia que abarca 61 millones de pacientes únicos, los autores muestran que los ISRS aumentan las fracturas. Los pacientes (n = 137.031) prescritos con ISRS fueron comparados con los pacientes (n = 236.294) prescritos con IBP o H2As. Las tasas de fractura, expresados como “*hazard ratios*” (HR), fueron significativamente mayores en un 76% con los ISRS en el año 1 (HR, 1,76; intervalo de confianza del 95% (IC), 1,33-2,32) y persistieron en el año 5 (HR, 1,67; 95 % IC, 1,30-2,14). Debido al amplio uso de los ISRS, hay que reconocer que este evento adverso es ahora un problema clínico importante.

De nota particular, en este trabajo es que los pacientes con depresión fueron excluidos del análisis. En un artículo reciente, el uso de antidepresivos se observa para ser el tercer medicamento más comúnmente prescrito.¹ Sin embargo, entre 1996 y 2007, la proporción de

prescripciones de antidepresivos para la depresión se había mantenido bastante constante a lo largo de 10 años, pero la proporción de prescripciones de antidepresivos para diagnósticos no psiquiátricos (off-label) es ahora 4 veces más alta que para la depresión en los consultorios de atención primaria.

Debido a esto los datos más reciente y definitivo sobre las fracturas, es necesario que haya más cuidado en la prescripción de ISRS. En los últimos años, ha habido un aumento en el uso de los ISRS en las mujeres menopáusicas para los síntomas vasomotores, debido a los informes negativos sobre el uso de la terapia hormonal del de estudio Women’s Health Initiative. Para los profesionales de la menopausia, estos datos es otra preocupación. La reciente aprobación de una dosis baja de paroxetina 7,5 mg no se incluye en este análisis de la fractura, pero más atención ahora tendrá que ser dado al problema potencial de fracturas, incluso en dosis más bajas. No había ninguna medida sobre la densidad ósea en este trabajo.

En el estudio Canadian Osteoporosis, hubo un aumento significativo en las fracturas con los ISRS (HR, 2,1; IC del 95%, 1,3 a 2,4) a partir del segundo año.² Esto se atribuyó en parte a un aumento de las caídas y 4% inferior en la densidad de la cadera; sin embargo, después de controlar por estas variables, aún había un aumento de las fracturas, y un efecto de los ISRS en la calidad ósea es otra posibilidad.

Debido a que los ISRS son invaluable para la depresión, ¿cómo podemos enfocar este problema?

Comprendiendo todos los posibles mecanismos por los que los ISRS afectan el metabolismo óseo es esencial. La serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) tiene efectos importantes en el cerebro y en los sistemas cardiovasculares y gastrointestinales. En el cerebro, 5-HT se libera en la hendidura sináptica y se une a los receptores de 5-HT, que influyen en el estado de ánimo, el comportamiento y comportamientos cognitivos. Sin embargo, la serotonina no atraviesa la barrera cerebral. Existe alguna evidencia de que la señalización hipotalámica central de 5-HT modula un efecto inhibitorio simpático sobre la formación de hueso.

Todas las células de hueso tienen receptores para 5-HT, así ¿cuál es el origen de la serotonina que actúa sobre estas células si la serotonina no cruza la barrera cerebral?

La serotonina circulante tiene dos fuentes: En el intestino, la serotonina es sintetizada por las células enterocromafines en el duodeno y actúa localmente en el peristaltismo. La otra fuente de reserva importante se encuentra en las plaquetas, y su liberación estimula la vasoconstricción y la vasodilatación de los vasos sanguíneos.³

¿Será que este Firs To Know afectará sus prácticas de prescripción? Publique sus pensamientos y comentarios en nuestro Foro de Miembros para discutir el uso de ISRS en mujeres perimenopáusicas.

Se ha sugerido que el intestino es la principal fuente de serotonina circulante que actúa sobre el hueso y que los niveles de serotonina superiores son un regulador negativo de la formación de hueso. A partir de trabajos anteriores, sabemos que el correceptor LRP5 es importante en la señalización Wnt en la remodelación ósea.

Por ejemplo, en los seres humanos, una ganancia de función de la mutación en el gen LRP5 se asocia con alta masa ósea (T-score +7) y pérdida de la función con la osteoporosis (T-score -4). En estudios fascinantes en ratones, se ha demostrado que inhibe la enzima LRP5 Tph1 en las células enterocromafines en el intestino que regula la producción de serotonina. Si la enzima es inhibida o Tph1 hay una activación específica en el intestino de LRP5, los niveles de serotonina disminuyen a continuación, la

formación de hueso está normalizada, y la masa ósea es incrementada.³ La idea hace varios años que la serotonina derivada de duodeno podría regular la masa ósea y la remodelación del hueso habría parecido inverosímil.

En este punto en el tiempo, el control serotoninérgico central y la regulación de la serotonina derivada duodenal de la masa ósea podrían explicar las causas de la baja masa ósea y fracturas en las personas que toman ISRS. Tal vez enfocando el control duodenal de la serotonina, podemos abrir una nueva forma de tratar la osteoporosis y las fracturas en estas personas.

Chris Gallagher, MD
Professor of Medicine
Director, Bone Metabolism Unit
Division of Endocrinology
Creighton University School of Medicine
Omaha, NE

Referencias

1. Mojtabai R, Olfson M. Proportion of antidepressants prescribed without a psychiatric diagnosis is growing. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(8):1434-1442.
2. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2007;167(2):188-194.
3. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell*. 2008; 135(5):825-837.