

# El uso de antidepresivos se asocia con mayor riesgo de fracturas de cadera en personas ancianas

Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people.

Liu, G. Anderson, N. Mittmann, et al. The Lancet 1998; 351:1303-1307.

## Objetivo

Estimar el riesgo de fractura de cadera en pacientes ancianos asociado al uso de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) comparado con el uso de antidepresivos tricíclicos.

## Diseño

Estudio caso-control utilizando una base de datos administrativa del sistema de salud de Ontario.

## Lugar

Provincia de Ontario, Canada.

## Selección de Casos y Controles

Se tomaron como casos un total 8239 pacientes de 66 años o más (media 82 años), que habían egresado de hospitales de internación de agudos con diagnóstico de fractura de cadera, entre abril de 1994 y marzo de 1995. Se tomaron cinco controles por cada caso, similares a los casos en cuanto a edad y sexo. Se excluyeron pacientes que tenían entre los diagnósticos de egreso alguno que sugiera causa de la fractura distinta a caídas (epilepsia, trauma, fractura patológica).

## Evaluación de Factores de Riesgo

Se categorizaron tres grupos de pacientes según el antidepresivo que tomaban: tricíclicos con aminas secundarias (ATS; ej: desipramina y nortriptilina), tricíclicos con aminas terciarias (ATT; ej: amitriptilina, imipramina) e IRS. Se utilizó un análisis multivariable para calcular los odds ratio (OR) para fractura de cadera ajustando por efectos potencialmente confundidores producidos por el uso concomitante de

otras drogas o comorbilidad. Las dosis y el tiempo de utilización de cada medicación se obtuvieron por estimaciones a partir de elementos indirectos de la base de datos: la medicación que recibían los pacientes se midió sólo según prescripción; las dosis que recibían a través de cálculos extrapolados de los intervalos entre prescripciones; y las comorbilidades sólo por diagnósticos de egreso de internaciones.

## Medición de resultados principales

Se midió el OR de fractura de cadera para pacientes que usaban antidepresivos; subdivididos por tipo, dosis y tiempo de utilización.

## Resultados Principales

De los 9614 pacientes que egresaron con fractura de cadera, 8239 (86%) tenían datos que pudieron ser utilizados en el estudio. Un 77.5% fueron mujeres y el 39.8% eran mayores de 85 años. Comparados con los no usuarios y ajustando por potenciales confundidores, el OR de fractura de cadera fue de 2.4 (IC 95% 2.0 - 2.7) para los expuestos a IRS; 2.2 (IC 95% 1.8 - 2.8) para los ATS, y 1.5 (IC 95% 1.3 - 1.7) para los ATT. La diferencia entre IRS y ATT fue significativa. En todos los casos el riesgo fue mayor para los pacientes que eran nuevos usuarios de la droga en comparación con los que la recibían en forma habitual. En ninguno de los grupos se observó una asociación de la dosis del antidepresivo con la fractura.

## Conclusiones

La fractura de cadera se asoció significativamente al uso de todos los antidepresivos evaluados. La asociación fue mayor para los IRS y ATS y menor para los ATT.

Fuente de financiamiento: Fundaciones estatales canadienses y laboratorios Pfizer y Bayer.

## COMENTARIO

Los psicofármacos en general han mostrado una relación con el aumento del riesgo de caídas y fractura de cadera en ancianos<sup>1</sup>. En particular los IRS, desde el comienzo de su uso, parecían mostrar una mejor tolerancia y menores efectos adversos que los tricíclicos, aunque un trabajo sugería un marcado aumento del riesgo de caerse en los pacientes que utilizaban los IRS. Tanto este estudio de una base de datos provincial como otro estudio realizado en pacientes de geriátricos<sup>2</sup> parecen debilitar la hipótesis de que los IRS confieren menor riesgo de fractura de cadera que los tricíclicos. A pesar de que el estudio de Liu no detectó una relación dosis-respuesta, esperable para una relación causal, esto puede deberse a un método erróneo de cálculo de dosis. En el estudio realizado en población de geriátricos, la relación dosis-fracturas de los inhibidores de la recaptación fue clara, con un odds ratio de 1.6 a bajas dosis (IC 95% 1.4-1.9) y de 2.9 (IC95% 1.3-6.6) a altas dosis. El objetivo de Liu y col. de comparar ambos grupos de antidepresivos para medir el riesgo de sufrir fractura de cadera cumplió en demostrar que no existen diferencias en usuarios nuevos y habituales entre ambos grupos de antidepresivos, siendo incluso algo mayor en los que usaban IRS. Metodológicamente existían variaciones en la distribución de dosis, y se debió realizar ajustes para evitar sesgos por potenciales confundidores como comorbilidad y uso de otros psicofármacos. Aún así la razón de probabilidad (Odds Ratio) de sufrir una fractura de cadera en los usuarios de IRS es alta

(OR=2.2) por lo que parece no haber ninguna ventaja en relación a los antidepresivos tricíclicos en lo que respecta al riesgo de fractura de cadera. Como todo estudio basado en grandes bases de datos administrativas, en los que se recolectan datos con otros fines, no es posible tener datos de todas las variables clínicamente relevantes, y por lo tanto es imposible descartar que los resultados se deban a variables confundidoras no incluidas en el análisis. Por otro lado, al no ser un estudio aleatorizado en el que los pacientes tuvieran la misma probabilidad de recibir cualquier antidepresivo, tampoco es posible descartar el sesgo de indicación. Este se refiere a que los pacientes que reciben un tipo de antidepresivo son distintos a los que reciben otro tipo: es más probable que un paciente esté bajo IRS porque el médico decidió que era de alto riesgo para otro tipo de antidepresivo. En conclusión, es importante tener en cuenta que todos los antidepresivos aumentan el riesgo de fractura. En este estudio los ATT (amitriptilina, imipramina) se asociaron a menor tasa de fractura, aunque en los ancianos en general se recomiendan aminas secundarias. Los médicos no deben tener un falso reaseguro al prescribir un IRS en vez de un tricíclico en un paciente de riesgo, sino principalmente trabajar para reducir las barreras ambientales, adecuar las medidas para mejorar la visión, evitar la polifarmacia y promover el ejercicio físico para reducir el riesgo de fractura y su alta morbilidad en los ancianos.

## Dr. Ricardo Jauregui

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Referencias

1. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. N Eng J Med 1987 ; 316 : 363-69.
2. Lapane KL, Gambassi G, Hume A et al. Which antidepressants increase the risk of femur fracture in long term care? American Geriatric Society and American Federation for Aging Research, Annual Meeting, 1998: 142.