fueron seguidos de 2 a 25 años para incidencia de cáncer. Los resultados de todos los estudios se dividieron en quintiles, con promedios de niveles de 25 OH vitamina D de 6, 16, 22, 27 y 37 ng/ml.

Los riesgos relativos de desarrollar cáncer colorrectal se computaron con el más bajo quintil como grupo de referencia.

Hubo un gran descendente lineal en el riesgo de cáncer colorrectal con aumento de los niveles de 25 OH vitamina D en suero. En los análisis combinados, los RR para desarrollar cáncer del más bajo al más alto quintil de niveles de 25 OH vitamina D fueron 1.00, 0.82, 0.66 y 0.46 para tendencia <0.0001. Hubo un 50% de menor riesgo de cáncer colorrectal asociado con niveles de 25OH vitamina D: 33 ng/mL comparados con 12 ng/mL. Aunque estudios previos han encontrado que una baja dosis de vitamina D no protege contra cáncer colorrectal , este estudio sugiere que el aumento de ingesta de vitamina D a 1000 y a 2000 IU/día, puede bajar sustancialmente la incidencia de cáncer colorrectal.

Comentario. En este meta-análisis los autores tienen datos combinados de varios grupos de estudios caso-controles con la meta de demostrar una relación lineal entre el aumento de los niveles de 25(OH) vitamina D y la reducción del riesgo de cáncer colorrectal. Una debilidad de este análisis es que los datos individuales de los niveles de 25(OH)D para cada estudio no estuvieron disponibles, por lo tanto datos promedio de cuartiles se usaron para agrupar los datos. Este proceso podría cambiar ligeramente los resultados de la curva dosis- respuesta. Sin embargo, la reportada asociación entre los niveles de 25(OH) y la reducción de cáncer de mama es aún muy fuerte y consistente en todos estos estudios.

La disminución reportada de 50% del riesgo de cáncer colorrectal asociada con niveles de 25(OH) de más de 33 ng/ml comparado con niveles de menos de 12ng/ml da una evidencia fuerte de beneficios de salud asociados con la alta ingesta de vitamina D. La ingesta diaria requerida para alcanzar estos niveles séricos, al menos 1000 IU/día es consistente con la ingesta sugerida también para beneficios esqueléticos

La evidencia está aumentando en relación con los beneficios en salud general de la vitamina D, y lo del estudio ha mostrado consistentemente que los niveles séricos de más de 30 ng/m de 25(OH)D parecen dar los máximos beneficios para la salud esquelética y la función muscular como también la prevención de cáncer. Esta nueva evidencia sugiere además que la ingesta de vitamina D excediendo la referencia dietaria de ingesta del 1997 podría ser recomendada.

Associate Professor of Clinical Epidemiology
Columbia University
Director, Bone Density Testing
Clinical Research Center
Helen Hayes Hospital
West Haverstraw, NY

Menopausia al día

El uso de SSRI se asocia con un sustancial aumento de fracturas por fragilidad

For the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med 2007; 167: 188-194.

RICHARDS JB, PAPAIOANNOU A, ADACHI JD, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

El uso diario de recaptantes selectivos de serotonina SSRI se asocia con un doble aumento en el riesgo de fracturas por fragilidad en adultos de 50 años o mayores. Los datos provienen de un estudio prospectivo observacional realizado por el Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group (CaMOS). La cohorte del estudio consistió en 5.008 adultos de una comunidad quienes fueron seguidos prospectivamente por cinco años para fracturas por trauma mínimo. Todas fueron investigadas para el uso de SSRI en dos momentos: en la entrevista inicial del estudio y a los cinco años. Se obtuvo medida de densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar y de la cadera en todas las

participantes basalmente. El riesgo de fractura por fragilidad asociado con el uso de SSRI se determinó controlando múltiples factores potenciales de confusión. Las covariables basales incluyeron variables demográficas y físicas como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la historia de caídas dentro del mes anterior y la historia de ACV. Medicaciones como bisfosfonatos, antihipertensivos, diuréticos, corticosteroides, estrógenos, benzodiazepinas, anticonvulsivantes, antisicóticos y antidepresivos tricíclicos se consideraron también como factores de estilo de vida incluyendo fumar, actividad física, uso de alcohol e ingesta de calcio y vitamina D.

De 5.008 participantes, 137 (2.7%) fueron usuarios diarios de SSRI y 609 (12.2%) reportaron síntomas depresivos. El uso diario de SSRI se asoció con aumento sustancial en los riesgos ajustados de fracturas por fragilidad de base (RR, 2.1; IC 95%, 1.3-3.40 y a cinco años (RR, 2.1; IC 95%, 1.2-4.0) El uso de SSRI se asoció con un aumento de riesgo de caídas (RR, 2.1; IC 95%, 1.4-3.5), el cual se encontró ser dosis dependiente. El uso diario de SSRI se asoció también con un 4% de menor DMO en la cadera.

Un número de variables relacionadas con el riesgo de fractura fueron considerablemente más frecuentes entre las usuarias de SSRI comparado con las no usuarias: 2.6 más caídas; tres veces el uso de antidepresivos cíclicos; y corticosteroides inhalados; y cerca del doble de uso de benzodiazepinas, anticonvulsivantes y corticosteroides orales. Aunque los puntajes de depresión fueron considerablemente mayores en las usuarias de SSRI, la depresión no se asoció al riesgo de fractura. Los ajustes estadísticos para todas esas diferencias no alteró el riesgo relativo de fractura (RR, 2.0 antes del ajuste y 2.1 después). Los autores sugieren que el uso de SSRI puede incrementar el riesgo de fractura por efecto en los sistemas cardiovascular, nervioso central y músculo-esquelético. Sugieren además que los SSRI pueden estar trabajando a través de receptores de serotonina en el hueso, afectando adversamente la fisiología ósea.

Comentario. CaMOS es un estudio observacional en marcha que ha recogido datos de muchas variables relacionadas con osteoporosis y ha medido su posible relación con los resultados de fracturas. Esta clase de estudio epidemiológico solo provee asociación entre variables candidatas y riesgo de fractura. Como los autores lo dicen claramente, sus hallazgos no indican una relación causal.

Las usuarias de SSRI son muy diferentes a las no usuarias en el uso de muchas drogas; aun ajustándolas para todas esas drogas no reduce lo fuerte de esa asociación. Uno esperaría que si la asociación de SSRI y fracturas estuviera trabajando a través de DMO, caídas u otro factor físico, el ajuste para esos factores reduciría el riesgo relativo. Eso no pasa aquí.

La cohorte del estudio fue remarcablemente sana con un promedio de DMO bien por encima del rango osteoporótico.

La pequeña diferencia (2%-4%) en la DMO entre las usuarias de SSRI y las no usuarias podría no contar por la diferencia de riesgo observada.

¿Qué otra cosa puede explicar la fuerte asociación? Yo creo que un efecto adverso del uso de SSRI en el esqueleto, como lo proponen los autores, no es una explicación aceptable. Una hipótesis más razonable es que el uso de SSRI altera la frecuencia y/o severidad de las caídas. Ciertamente se ha mostrado que muchas drogas activas del SNC aumentan las caídas y el riesgo de fractura (por ejemplo los antidepresivos tricíclicos, benzodiazepina, barbitúricos).

La dosis-respuesta de SSRI respalda esta idea. Sin embargo, el análisis de CaMOS se limitó a una medida cruda de frecuencia de caídas-caídas en el mes antes de la visita inicial (o no). Esto fue reportado por 17.5% de las usuarias de SSRI frente a 6.7% de las no usuarias, lo que probablemente se traduce en muchas más caídas por año.

¿Por qué las usuarias de SSRI, además de muchas más caídas de base, se caen aún más durante el seguimiento? ¿Qué tal que ellas fueran capaces de usar su musculatura para reducir el impacto de esas caídas? Desafortunadamente, los datos sobre la frecuencia y la severidad de las caídas no se conoce. Como dicen los autores, "el uso de SSRI puede estar asociado con un factor de confusión desconocido que no fue controlado".

Se necesita saber acerca de la propensión y el mecanismo de caída entre las usuarias de SSRI.

Bruce Ettinger, MD
Clinical Professor of Medicine and Radiology
University of California, San Francisco
San Francisco, CA
Credentialed NAMS Menopause Practitioner