

# IMPACTO DEL TRATAMIENTO DE ADULTOS MAYORES CON ISRS Y SU RELACIÓN CON LOS TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS

OD. CLAUDIA TURÓN

Profesora Adjunta de la Universidad Nacional de Río Negro en Ciencias de la Salud Integradas VI y VII.

## RESUMEN

La población mayor de 60 años es el grupo etario de mayor crecimiento en el mundo. Debido a que la depresión es una patología frecuente en la persona adulta mayor y anciana, los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) son el tratamiento de primera línea de elección. Este trabajo referencia la asociación del consumo de estos fármacos con la disminución de la densidad ósea mineral (DMO), el riesgo de fracturas y su repercusión en la atención odontológica. Además, incluye una breve descripción de la homeostasis ósea y la relación depresión-carga alostática. El trabajo interdisciplinario y una correcta anamnesis pueden detectar posibles complicaciones y riesgos vinculados con este tipo de medicamentos. Ello facilitaría un mejor manejo, más aún en el adulto mayor, donde una pequeña variable puede repercutir en su integridad.

**Palabras claves:** depresión, ISRS, DMO, carga alostática, homeostasis ósea, implantes.

## ABSTRACT

The population over 60 is the fastest growing age group in the world. Depression is a frequent pathology in the elderly and the elderly, with serotonin reuptake inhibitors (SSRI) being the 1st line treatment of choice. The association of the consumption of this drug with a decrease in bone mineral density (BMD), risk of fractures and its impact on dental care are referenced in this work. In addition, it includes a brief description of bone homeostasis and the depression-allostatic load relationship. Interdisciplinary work and a correct anamnesis can detect possible complications and risks linked to this type of medication, facilitating better management and even more so in the elderly, where a small variable can affect their integrity.

**Keywords:** depression. SSRI. BMD, allostatic load, bone homeostasis, implants.

## INTRODUCCIÓN

La población con más de 60 años de edad es el grupo etario de mayor crecimiento en el mundo. Este envejecimiento poblacional se vincula con el proceso de cambio en la estructura por edad de la población, caracterizado por el aumento del peso relativo de las personas en edad avanzada y la disminución del peso relativo de las más jóvenes. En promedio, la población envejece por dos razones: la caída de la tasa de fertilidad y la prolongación de la vida a edades avanzadas.

La República Argentina se encuentra entre los países más envejecidos de América Latina. Según los datos aportados por el Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (1) se estima que, para el año 2050, en nuestro país una de cada cinco personas tendrá 65 años y más.

La tendencia global también indica que la esperanza de vida aumenta. Ello está asociado a un aumento de enfermedades crónicas y de consumo de medicamentos (2).

Según la OMS, más de 350 millones de personas en todo el mundo sufren depresión o trastorno depresivo mayor (2-3). La depresión es una patología frecuente en la persona adulta mayor y anciana, aunque no es exclusiva de este grupo. Por ese motivo, es necesario recurrir a fármacos antidepresivos, entre los que se encuentran los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS). El no tratamiento de la depresión conlleva un impacto negativo en la morbi-mortalidad de la persona, en su calidad de vida y en su capacidad de relacionarse (4-5). En esta población deben considerarse múltiples factores como los propios del envejecimiento con sus cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, presencia de pluripatología y su consecuente polifarmacia, posibles trastornos psico-neurológicos, y demás condicionantes, como sociales y económicos que pueden en determinados casos, favorecer y aumentar el cuadro depresivo (6).

Además, la depresión y la osteoporosis están bidireccionalmente unidas. El estilo de vida poco saludable, el tabaco, la falta de ejercicio, la mala alimentación y los medicamentos para tratar la depresión (como los ISRS) tienen un impacto negativo sobre el metabolismo óseo, conduciendo así, a una disminución en la DMO y a un aumento del riesgo de fracturas. (5-7-8-9)

La incidencia de fracturas por fragilidad aumenta progresivamente después de los 50 años, por lo que pequeñas disminuciones en la DMO se traducen en mayores aumentos en la tasa de fracturas (5) transformándolas en un problema para la persona adulta mayor, ya que reduce su autonomía y aumenta a corto plazo la mortalidad. (10)

La Sociedad Americana para la Investigación de Huesos y Minerales (ASBMR) reiteró en diversas publicaciones, la sugerencia para quienes prescriben ISRS de evaluar la densidad mineral ósea y el manejo adecuado para poblaciones de alto riesgo. (7-10-11-12)

Este trabajo referencia diversos estudios donde asocia a personas consumidoras de ISRS con la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el riesgo de fracturas, considerando también el impacto en las prácticas de atención odontológica.

El trabajo interdisciplinario y una correcta anamnesis podrían detectar posibles complicaciones y riesgos vinculados con este tipo de medicamentos, por lo que facilitaría un acertado manejo y aún más en el adulto mayor, donde una pequeña variable puede repercutir en su integridad.

## **DESARROLLO**

### ***Personas adultas mayores y el riesgo de fracturas***

Según el Censo del INDEC de 2010, un 10,2% de la población tiene 65 años y más, el porcentaje asciende a 14,3% cuando se considera a mayores de 60 años. Es decir, existe una alta proporción de personas mayores en relación con la población total. (1-13) El envejecimiento poblacional calculado para el año 2050 es en unos 10 millones de personas adultas mayores en nuestro país y con demanda creciente de atención odontológica, hace necesario considerar todo el espectro, variables y factores condicionantes que caracterizan a este grupo.

Las caídas son un problema frecuente en las edades extremas de la vida; acompañadas muchas veces de fracturas. Las consecuencias en el caso de la persona adulta mayor pueden llegar a ser importantes, provocando distintos grados de deterioro funcional. La magnitud del riesgo en esta población se debe, al menos en parte, a los trastornos físicos, sensoriales y cognitivos relacionados con el envejecimiento, como también a la falta de adaptación del entorno a las necesidades de las personas de edad avanzada. (8-13)

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido (14). Los antidepresivos tricíclicos (ATC) podrían estar asociados a fracturas debido a sus posibles efectos adversos, como la sedación, y provocar arritmias que conducen a caídas, probablemente sin intervenir en el metabolismo óseo. (11-12) Mientras, los ISRS podrían interferir en el metabolismo óseo con disminución en la DMO (2-3-10-11-12-15-16-17), aunque se necesitan más estudios de investigación para dilucidar su mecanismo de acción.

Las fracturas para la persona adulta mayor son un problema frecuente reduciendo su autonomía y aumenta a corto plazo su mortalidad. (10) La Unión Europea informó en el año 2010 27,5 millones de personas afectadas por osteoporosis, con 3,5 millones de fracturas y 43 mil muertes en un año relacionadas con estas. (5)

### ***La depresión y la carga alostática***

Según la OMS, la depresión es un trastorno mental frecuente en la persona adulta mayor. Se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Incluye desmotivación,

alteraciones emocionales, físicas, cognitivas y conductuales. (13) La depresión no tratada, particularmente entre las personas de edad avanzada, tiene un mal pronóstico con una larga duración de enfermedad, peor calidad de vida, aumento de los problemas de salud física, mayor riesgo de demencia y mayor riesgo de suicidio. (5)

Al iniciar o continuar un tratamiento para la depresión o los trastornos de ansiedad en adultos mayores, importa la evaluación de los factores de riesgo modificables y no modificables del paciente, el papel de las comorbilidades y las posibles interacciones medicamentosas. (16) Las alteraciones fisiológicas asociadas con la depresión, como la desregulación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, del sistema simpático y las respuestas inmunitarias inflamatorias, incluidas las citocinas proinflamatorias, pueden afectar a la masa ósea. (12)

La depresión desde la más leve, y/o en presencia de estrés especialmente si es prolongado, aumenta la carga alostática. Ella produce un aumento de catecolaminas con activación de citocinas pro-inflamatorias que puede resultar en disminución en la DMO. (12) Un organismo sometido a estrés por largos periodos aumenta la carga alostática, entendiendo por alostasis a la capacidad de lograr estabilidad a través del cambio, fundamental para la supervivencia. A través de la alostasis, el sistema nervioso autónomo, el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA), sistemas cardiovascular, metabólico e inmunológico protegen al cuerpo en respuesta del estrés. A diferencia de los sistemas homeostáticos, que mantienen el oxígeno en sangre, el pH sanguíneo y la temperatura corporal dentro de un rango estrecho, los sistemas alostáticos tienen fronteras mucho más amplias. La necesidad del cuerpo de responder a un desafío –ya sea hambre, temperaturas extremas, infecciones, hacinamiento, y toda situación de peligro o desagradable– enciende una respuesta alostática que inicia una compleja adaptación, para luego desactivarla cuando la amenaza ha pasado. Las respuestas alostáticas más comunes involucran al sistema nervioso simpático y el eje HPA, donde se activan catecolaminas y se conduce a la secreción de corticotropina de la pituitaria. La corticotropina, a su vez, media la liberación de cortisol de la corteza suprarrenal. La figura a continuación muestra cómo los glucocorticoides y catecolaminas afectan eventos celulares y el gráfico superior, cómo eleva la carga alostática ante situación de estrés y cómo debe descender pasada la situación desencadenante.

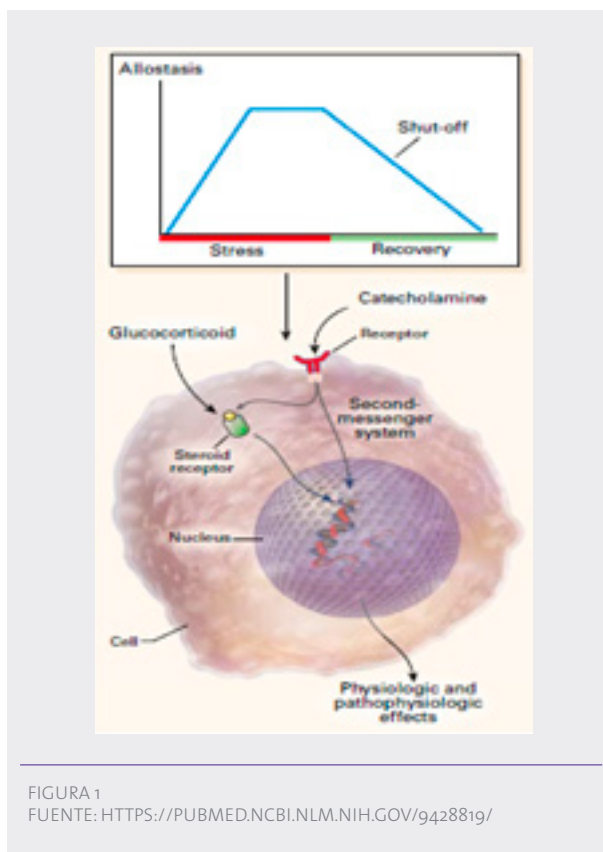


FIGURA 1  
FUENTE: [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/9428819/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9428819/)

La inactivación devuelve a los niveles basales de cortisol y catecolaminas. Sin embargo, si la inactivación es ineficaz, hay sobreexposición de las hormonas al estrés. En función del tiempo, una mayor secreción de estas hormonas genera una carga alostática con consecuencias fisiopatológicas. Un eslabón vulnerable a la regulación del HPA y la cognición es el hipocampo; según la teoría “cascada de glucocorticoides” el desgaste de esta región del cerebro conduce a la desregulación del HPA y al deterioro cognitivo. Los sentimientos de preocupación y anticipación también pueden contribuir a elevar la carga alostática. La ansiedad anticipatoria, o un cuadro depresivo, pueden impulsar la secreción de mediadores, como corticotropina, cortisol y epinefrina. Esta situación, en el tiempo, da como resultado un aumento en la carga alostática. El estrés repetido afecta la función cerebral, especialmente en el hipocampo, que tiene altas concentraciones de receptores al cortisol. Imágenes de resonancia magnética han demostrado que los trastornos relacionados con el estrés, como la depresión recurrente, trastorno de estrés posttraumático y la enfermedad de Cushing, se asocian con atrofia del hipocampo. En el diagnóstico y tratamiento de enfermedades es cada vez más importante una consideración de la carga alostática. Tal es el caso de la depresión, donde intervienen factores sociales

como inestabilidad, pérdida laboral, entornos de vida peligrosos y otras condiciones que son crónicamente estresantes. Mujeres con historia de enfermedad depresiva tienen disminución en su DMO, ya que la cronicidad de la carga alostática eleva el cortisol sérico inhibiendo la formación de hueso. (18)

### Breve descripción homeostasis ósea

El esqueleto es un órgano de soporte y está expuesto a los procesos de deterioro que sufren todas las estructuras que tienen que resistir cargas mecánicas. Pero, a diferencia de estructuras inertes, el hueso es un órgano vivo con capacidad de renovarse y mantener sus condiciones de resistencia. Esta renovación se da en forma permanente y recibe el nombre de “remodelación ósea” y la velocidad con que se lleva a cabo “recambio” o “turnover óseo”. La unidad de remodelación ósea o unidad multicelular básica (UMB) consiste en un conjunto de células, los osteoclastos encargados de reabsorber pequeñas porciones de hueso y los osteoblastos que reponen hueso nuevo. Intervienen en su apoyo otras células como linfocitos, macrófagos, células endoteliales, neuronas, etc.

El volumen de hueso renovado por UMB es de 0,025 mm<sup>3</sup>, y la tasa de renovación anual del esqueleto es de aproximadamente un 10%. En el esqueleto hay más de un millón de UMB activas, dichas unidades están descompasadas, algunas en fase inicial, otras en el final, y otras en fases intermedias. Existe una asimetría temporal entre la intervención de los osteoclastos y los osteoblastos. Los primeros realizan su tarea en 2 o 3 semanas, mientras que los segundos tardan entre 3 y 4 meses en reemplazar al hueso reabsorbido (Tabla 1).

**Tabla 1: Índice de remodelamiento óseo**

Factor	Hueso cortical (días)	Hueso trabecular (días)
Duración del período de resorción	24	21
Duración del período de formación ósea	124	91
Tasa anual de recambio óseo	3,0	26,0

FUENTE: [HTTP://SCIELO.SLD.CU/SCIELO.PHP?SCRIPT=SCI\\_ARTTEXT&PID=51561-29532006000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=51561-29532006000200005)

Entre la actuación de ambos tipos celulares hay una fase intermedia que se denomina “de inversión”. Ella dura unas dos semanas e intervienen células, probablemente, de origen osteoblástico (no macrofágico, como se pensaba antes) que se encargan de limpiar la superficie ósea producto de la resorción, preparán-

dola para la fase formativa. La organización espacial de las UMB varía según sea hueso cortical o trabecular. En el primer caso los osteoclastos actúan en el seno del hueso desplazándose longitudinalmente a medida que cumplen su función resortiva, siendo el resultado una cavidad tuneliforme. Los osteoblastos cierran en capas cilíndricas y concéntricas dispuestas de la pared al centro de la tunelización, el resultado es llamado “osteona” o unidad estructural ósea o “sistema de Havers”. En el hueso trabecular los osteoclastos actúan desde la superficie y su trayectoria no es longitudinal, sino en un zigzag errático en que la célula vuelve a pasar por donde ya había pasado, el resultado es una oquedad, los osteoblastos la rellenan por capas de la profundidad a la superficie, tomando el aspecto de semiluna constituyendo la unidad estructural ósea, denominado por algunos autores “hemiosteona” por su aspecto.

El proceso de remodelación permite al esqueleto mantener sus características de órgano de soporte, y al hueso modificar su forma para adaptarse a las necesidades mecánicas, además interviene en la regulación de la calcemia.

El osteoclasto es una célula multinucleada producto de la fusión de precursores mononucleares (preosteoclastos). Su origen es hematopoyético, derivado de una célula que es precursor común del osteoclasto y el macrófago. Para destruir hueso adopta una morfología particular en parte de la membrana de la célula con bordes con microvellosidades que en imágenes histológicas se define como “borde en cepillo” con hidrogeniones y enzimas. Los primeros eliminan el componente mineral y las segundas el colágeno. En el desarrollo y activación funcional del osteoclasto es fundamental un receptor de superficie denominado “RANK”. Sobre él actúa una molécula llamada “RANKL”, presente en la membrana de células de estirpe osteoblástica. Para la activación del osteoclasto es necesario, junto al RANKL, otra molécula (el M-CSF) formada también por células de origen osteoblástica. Además, sobre el osteoclasto actúan sustancias originadas en otros tipos celulares, unas son activadoras (TNF, VEGF-C) y otras inhibitoras (calcitonina). Los osteoclastos están implicados en otras funciones que tienen que ver con la propia homeostasis ósea, como su capacidad de estimular osteoblastos. Por otra parte, regulan la egresión de la médula ósea de células madre hematopoyéticas y pueden intervenir en fenómenos inmunes en procesos inflamatorios.

Los osteoblastos tienen un origen mesenquimatoso y poseen precursores comunes con células como el



fibroblasto, el miocito o el adipocito. Poseen un poderoso aparato ribosomal, acorde con la intensa síntesis de proteínas que desarrollan. De ellas, la más importante a nivel cuantitativo es el colágeno y otras no menos significativas, la osteocalcina. Además de la síntesis de proteínas, el osteoblasto dirige la mineralización ósea. El tejido óseo no mineralizado se le denomina "osteoides" y es depositado por capas mineralizando de la profundidad a la superficie. El osteoblasto junto con la función osteoformadora tiene una función reguladora de la destrucción ósea, ya que tiene la capacidad de producir sustancias que estimulan al osteoclasto; el RANKL es la más representativa, aunque no la única. El osteoblasto produce una sustancia, la osteoprotegerina (OPG), que presenta afinidad por el RANKL, uniéndose a él e impidiendo que se una al RANK. Por lo tanto, evita la estimulación del osteoclasto. En definitiva, el comportamiento del osteoclasto varía con la relación RANKL/OPG. Numerosos factores que actúan sobre el osteoclasto (paratohormona, estrógenos, etc.) lo hacen, al menos en parte, en forma indirecta a través del osteoblasto, modificando la relación RANKL/OPG. El osteoblasto no solo tiene la capacidad de estimular al osteoclasto, sino también de inhibirlo (lo que lleva a efecto a través de la OPG).

El osteoblasto, tras formar osteoide, puede permanecer tapizando la superficie del hueso recién sintetizado (osteoblastos de superficie o revestimiento); puede quedar encerrado en el seno del hueso sintetizado transformándose en un osteocito; o puede morir por apoptosis, esto último sucede con la mayoría de los osteoblastos. Los osteocitos tienen prolongaciones que los unen entre sí. Con los osteoblastos de superficie, se considera que cumplen una función primordial en la remodelación ósea, ya que están implicados desde su puesta en marcha de la unidad de remodelación ósea hasta su finalización. La apoptosis de los osteocitos, además de determinar el inicio de la resorción ósea, produce por sí misma un aumento de fragilidad. Entre los fenómenos que determinan la apoptosis de los osteocitos debe señalarse la falta de estímulo mecánico, la falta de estrógenos y los glucocorticoides.

La remodelación ósea está sometida a regulación por una serie de factores que estimulan o inhiben al osteoclasto o al osteoblasto, sistematizándolo en tres grupos:

- Factores implicados en el diálogo osteoclasto-osteoblasto.
- Otros factores reguladores locales, procedentes del microambiente óseo (como linfocitos, macrófagos, células endoteliales e incluso células mesenquimatosas de las que derivan los osteoblastos).

- Factores sistémicos, suelen clasificarse en humorales y mecánicos. La carga mecánica ejerce sobre el hueso un efecto positivo y su ausencia, un efecto negativo. Entre los factores humorales se encuentra la paratohormona, los estrógenos, los glucocorticoides, la calcitonina y la serotonina, los conocimientos de los efectos de la serotonina sobre el hueso aún se encuentran en una fase preliminar. (19)

### ISRS y su efecto en el metabolismo óseo

Ante un cuadro depresivo existen diversos fármacos utilizados para su tratamiento (Figura 2). Los de primera línea de elección, a nivel mundial, son los ISRS. (2-4-7-11-15) Ellos, al inhibir la recaptación de la serotonina, conducen a un aumento en su concentración, contribuyendo a una sensación de bienestar.

Los ISRS están conformados por las siguientes drogas: sertralina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopran y citalopran. En el mismo grupo se encuentra el maleato de fluvoxamina, aunque de poco uso por sus efectos adversos. (4) También se utilizan para el tratamiento de la depresión los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN), como la venlafaxina y la duloxetina; en segunda línea de elección, la mirtazapina, que es noradrenérgico y serotoninérgico (NASSA), y los inhibidores de la recaptación de la noradrenalina (ISRN), como el bupropión y la reboxetina. Mientras, en una tercera línea de elección, están los antidepresivos tricíclicos (6).

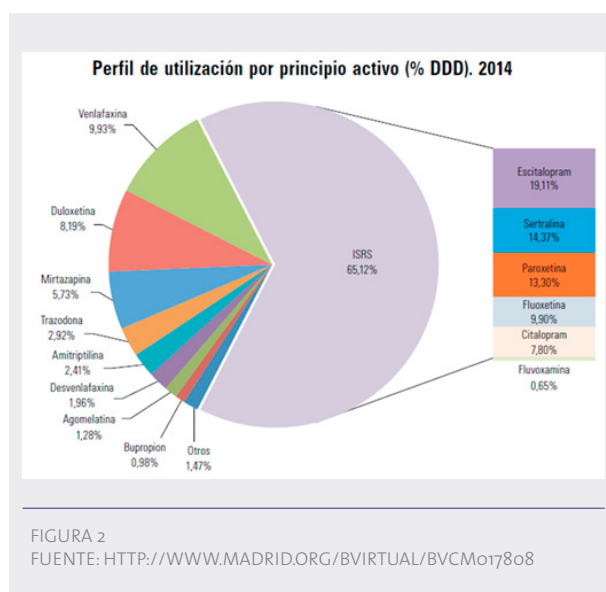


FIGURA 2

FUENTE: [HTTP://WWW.MADRID.ORG/BVIRTUAL/BVCM017808](http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017808)

Nota: Consumo de dosis diarias definidas (DDD) de antidepresivos por principio activo en 2014 en la Comunidad de Madrid. Fuente de datos: sistema de información y análisis de la prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid.

Tabla 2: Los antidepresivos según su mecanismo de acción

Mecanismo de acción	Antidepresivos
Inhibición de la recaptación del neurotransmisor	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (serotonina, noradrenalina): antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina y trimipramina). Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Inhibidores de la recaptación de noradrenalina: maprotilina y reboxetina. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina: desvenlafaxina, duloxetina y venlafaxina. Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina: bupropión.
Inhibición de la degradación del neurotransmisor	Inhibidores de la enzima monoamino oxidasa (MAO): moclobemida, tranilcipromina.
Bloqueo de los autorreceptores $\alpha_1$ de los receptores serotoninérgicos o de ambos	Mianserina, mirtazapina, trazodona.
Agonismo de los receptores melatonérgicos	Agomelatina*.

\* Agomelatina también es antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub>.

FUENTE: [HTTP://WWW.MADRID.ORG/BVIRTUAL/BVCM017808](http://www.madrid.org/BVIRTUAL/BVCM017808)

Los ISRS pueden producir diferentes reacciones adversas (como náuseas, vómitos, reacciones extrapiramidales y otros efectos detallados en la tabla 3). Dentro de las interacciones medicamentosas, la coadministración de sertralina con warfarina eleva el tiempo de protrombina, debiendo monitorear al inicio y al finalizar la terapia antidepresiva en pacientes tratados con dicho anticoagulante. También, debe evitarse la coadministración de sertralina con otras drogas que aumentan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como la hierba de San Juan (también conocido como hipérico o corazoncillo) debido a su potencial interacción farmacodinámica. Los ISRS y la mayoría de los antidepresivos tricíclicos inhiben la actividad de la isoenzima 2D6 del citocromo P450 hepático (CYP2D6), la cual pertenece a una familia de enzimas responsables del metabolismo hepático de la mayoría de los medicamentos, permitiendo su transformación en principios activos o facilitando su excreción, aumentando así concentraciones plasmáticas de las drogas coadministradas que son metabolizadas por esta isoenzima. La sertralina lo inhibe débilmente, mientras que el citalopran y escitalopran producen un efecto inhibidor desestimable en la clínica, estos fármacos son elegidos para pacientes polimedicados. (6) En pacientes con insuficiencia hepática o renal y en personas ancianas las dosis deben ser ajustadas generalmente a la mitad.

Tabla 3: Reacciones adversas ISRS

Reacción adversas	ISRS a los que suelen asociarse con más frecuencia
Reacciones extrapiramidales	Paroxetina
Reacciones dermatológicas	Fluoxetina
Náuseas y vómitos	Fluvoxamina
Insomnio	Fluvoxamina y sertralina
Agitación	Fluoxetina
Sedación	Paroxetina y fluvoxamina
Anorexia	Fluoxetina
Temblor	Paroxetina y fluvoxamina
Diarrea	Sertralina
Disfunción sexual	Paroxetina
Sudoración	Paroxetina
Síndrome de retirada	Paroxetina

FUENTE: [HTTP://WWW.MADRID.ORG/BVIRTUAL/BVCM017808](http://www.madrid.org/BVIRTUAL/BVCM017808)

El uso de los ISRS está asociado a un aumento del riesgo de fractura por fragilidad, con mayor factibilidad de caídas, como se mencionó anteriormente, y una disminución en la densidad de masa mineral ósea (DMO) (4-9-11-12-15-16) aún sin poder esclarecer su mecanismo. De hecho, los pacientes que consumen ISRS tienen una disminución anual del 0,60% a 0,93% del porcentaje de masa mineral ósea. (3) Se sugieren supuestos mecanismos de acción a través

de receptores y transportadores de serotonina en la superficie de osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, evidenciando el importante papel que juega la serotonina en el metabolismo óseo.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5HT) actúa en algunos receptores, incluidos 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, y sobre los transportadores de 5HT, creando mecanismos complejos a nivel de los osteoclastos y osteoblastos. (8-19) Estos mecanismos moleculares causarían un efecto negativo sobre el metabolismo óseo, aumentando la diferenciación de osteoclastos e inhibiendo la formación de osteoblastos. (3) También se encuentra serotonina derivada del tracto intestinal, que actúa sobre receptores H<sub>tr</sub>1b del osteoblasto inhibiendo la proteína de unión (pCREB). Ello da como resultado una disminución en la proliferación de osteoblastos y conduce, en conjunto, a una disminución en la densidad mineral ósea y a una citoarquitectura trabecular modificada. (3-5-17)

El bloqueo de la recaptación de la serotonina en los consumidores de ISRS afecta la maduración ósea, aumentando la diferenciación y viabilidad de los osteoclastos, y la apoptosis de los osteoblastos, y reduciendo la producción de osteoprotegerina (OPG). Si bien se debe seguir investigando, se evidencia que los ISRS intervienen en la homeostasis ósea. (5-11-12-15)

El mayor riesgo de pérdida ósea se observa tanto en varones como en mujeres. (5-12) En particular, la aso-

ciación del consumo de ISRS con la disminución en la DMO resulta más fuerte en los usuarios recientes (5-11-12-16). Así lo menciona el Journal de la Sociedad Americana de Geriátrica publicada en agosto de 2020: “los metaanálisis de estudios observacionales han informado un mayor riesgo de fracturas entre los usuarios de ISRS y ATC. Este mayor riesgo se produce al principio de la terapia antidepresiva y se reduce con el tiempo”.<sup>16</sup> En el estudio de Kang y col., presentado en el corriente año, se analizó si el uso de ISRS estaba asociado con un mayor de riesgo de pérdida ósea utilizando un diseño de casos y controles anidado en una cohorte de población a nivel nacional en Corea. Se evaluaron pacientes recién diagnosticados con osteoporosis/osteopenia (55.799 personas) y un grupo control (278.995 personas) quienes fueron estratificados según el tiempo de consumo de ISRS y sexo, se controlaron factores de confusión, incluidos hábitos de estilo de vida, datos de laboratorio y comorbilidades. Se consideró como usuarios recientes a los participantes que se les prescribió ISRS durante los últimos 6 meses del período de observación, y ex usuarios las que dejaron de tomar el medicamento al menos 6 meses antes de la fecha de inicio del estudio. Los resultados mostraron que tanto los usuarios recientes, como ex usuarios, tenían un mayor riesgo de pérdida ósea en comparación con los no usuarios con una fuerte asociación con usuarios recientes (Tabla 4). (12)

**Tabla 4: Comparativo entre pacientes no usuarios, exusuarios y usuarios recientes**

	Crude odds ratio (95% CI)			Adjusted odds ratio (95% CI) <sup>a</sup>		
	Total	Men	Women	Total	Men	Women
Non-users	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)	1.00(ref)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
Former users	1.44 (1.38–1.50)	1.55 (1.43–1.69)	1.41 (1.35–1.48)	1.07 (1.03–1.12)	1.10 (1.01–1.20)	1.07 (1.02–1.12)
Recent users	1.80 (1.69–1.91)	2.13 (1.90–2.39)	1.69 (1.57–1.81)	1.44 (1.35–1.53)	1.35 (1.20–1.53)	1.38 (1.28–1.48)

FUENTE: [HTTPS://WWW.NATURE.COM/ARTICLES/S41598-021-92821-9](https://www.nature.com/articles/S41598-021-92821-9)

La asociación del uso de ISRS y el riesgo de fractura se observó en una revisión sistemática y metaanálisis de Eom y col. donde se establecieron subgrupos por sexo, dosis de ISRS, duración de exposición al fármaco. Los resultados mostraron que el riesgo de fractura se presenta tanto en mujeres como en varones, que dicho riesgo aumenta con dosis altas del fármaco y también cuando los ISRS son administrados en las primeras seis semanas del inicio del estudio. (11) (Tabla 5)

Poder discriminar qué tipo de ISRS presenta mayor riesgo de fracturas puede resultar importante para equilibrar riesgos y beneficios al momento de pres-

cribir estos fármacos, así como colaborar a reducir el riesgo de fracturas por fragilidad en la población vulnerable. (10) Un estudio por Pisa y colaboradores presentado en 2020, detalla sobre una cohorte francesa de personas mayores de 65 años que el riesgo se duplica para la fluoxetina, en un 50% para citalopran y en un 30% para sertralina y paroxetina. Mientras, en otra cohorte de personas adultas mayores en el Reino Unido, el riesgo de fracturas se incrementó en un 80% para la venlafaxina, entre un 70 y 60 % para citalopran, fluoxetina y sertralina, en aproximadamente un 50% para paroxetina y en un 30% para escitalopran. (3-10)

Tabla 5: Comparativo por localización geográfica, ubicación fractura, dosis, duración tratamiento, edad y sexo

Factor	No. of studies	Summary adjusted OR (95% CI)	Heterogeneity, I <sup>2</sup> (%)
<b>Geographic location (latitude)</b>			
Canada (median 62.5°N)	3	1.92 (1.28–2.88)	93.8
Western Europe (median 54°N)	6	1.73 (1.49–2.02)	91.2
US (median 37°N)	3	1.31 (1.21–1.42)	0.0
<b>No. of clinical risk factors for adjustment<sup>a</sup></b>			
<4	8	1.83 (1.57–2.13)	88.0
≥4	4	1.38 (1.27–1.49)	46.1
<b>Anatomical site of fracture</b>			
Hip/femur	6	2.06 (1.84–2.30)	62.3
Spine	3	1.34 (1.13–1.59)	48.5
Wrist/forearm	4	1.51 (1.26–1.82)	76.6
<b>Methodological quality<sup>b</sup></b>			
Low (<7)	4	1.63 (1.36–1.96)	95.5
High (≥7)	8	1.75 (1.49–2.07)	80.1
<b>Dose</b>			
Usual dose	3	1.65 (1.05–2.61)	67.3
High dose	3	1.89 (1.18–3.05)	87.4
<b>Exposure duration (weeks)</b>			
<6	2	3.83 (1.96–7.49)	41.5
≥6	2	1.60 (0.93–2.76)	63.1
<b>Age (years)</b>			
≥18	3	1.84 (1.33–2.55)	95.4
≥50 (or 55)	5	1.56 (1.33–1.81)	83.8
≥65	4	1.71 (1.20–2.45)	90.6
<b>Sex</b>			
Women	3	1.68 (1.04–2.73)	93.9
Men	3	1.70 (1.56–1.85)	0.0

FUENTE: [HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/BOOKS/NBK98525/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98525/)

La fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) con la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) sugieren la utilización de biomarcadores para evaluación en el recambio óseo, siendo el propéptido N-terminal del precolágeno tipo I (P1NP1) para valoración en la formación ósea, y el telopéptido de reticulación C-terminal sérico del colágeno tipo I (B-CTX) producto de la degradación del colágeno, como interviniente en la reabsorción ósea. (17) Así, en un estudio de Manoj Kumara y colabora-

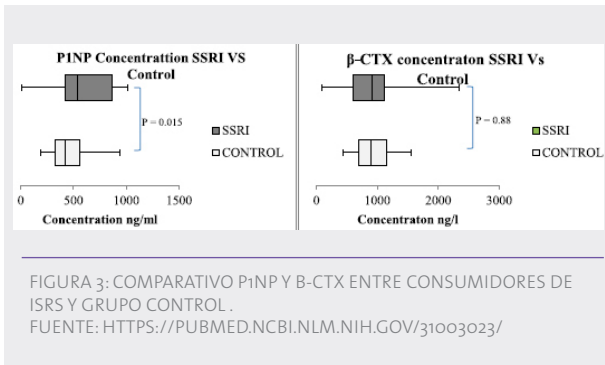
dores presentado en 2019, se utilizaron estos marcadores en individuos medicados con ISRS de no menos de tres meses de tratamiento, y observaron que los niveles de P1NP1 disminuyeron y mucho menos acentuado en el B-CTX, siendo muy significativa la disminución del pCREB, proteína de unión a elementos sensibles que se comporta como un moderador de transcripción clave de la señalización de la serotonina en los osteoblastos, y poco significativo en el RANKL.17 (Tabla 6, Figura3).

Tabla 6: Valores séricos de marcadores en consumidores de ISRS y grupo control

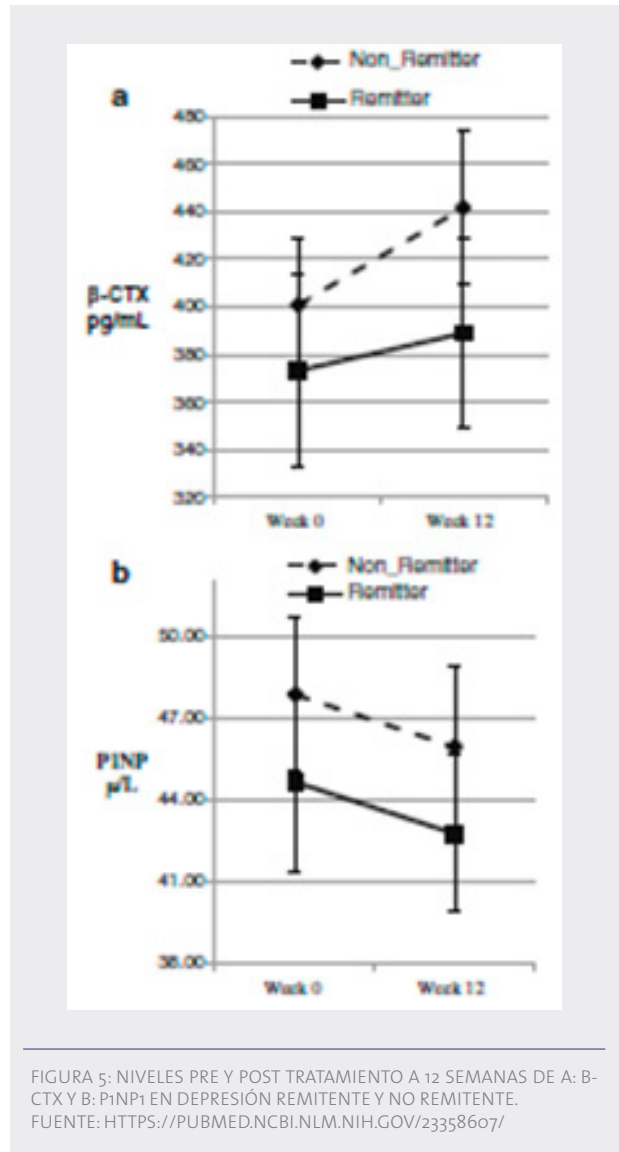
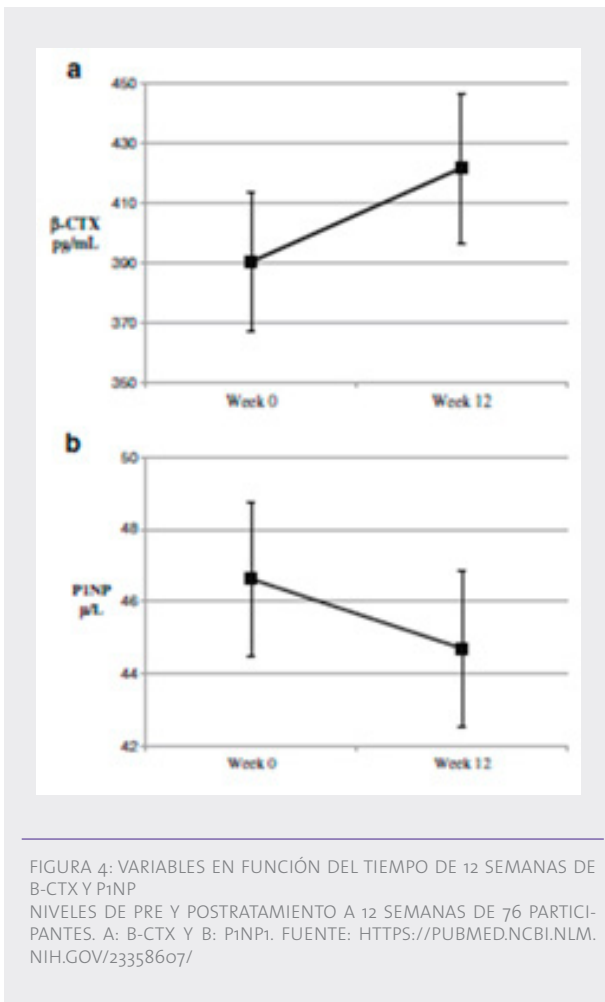
Serum biomarkers levels for P1NP, β-CTX, pCREB, and RANKL.			
	Group	n	Mean (SD)
P1NP (ng/ml)	SSRI	44	475.37 ± 212.36*
	Control	41	595.49 ± 267.97
β-CTX (ng/L)	SSRI	44	905.38 ± 268.42
	Control	41	931.31 ± 420.34
pCREB (ng/L)	SSRI	44	497.08 ± 355.94***
	Control	41	959.03 ± 531.81
RANKL (ng/L)	SSRI	44	92.46 ± 29.47
	Control	41	95.53 ± 38.48

FUENTE: [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/31003023/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003023/)





Otro estudio, realizado por Shea MLO y colaboradores en 2013, tomó muestras de sangre antes y después de 12 semanas de tratamiento con venlafaxina y midió los valores de B-CTX y P1NP1, observando post-tratamiento una disminución en el P1NP1 y un aumento del B-CTX (Figura 4). Además, se observó que los pacientes remitentes a su depresión tuvieron menos variables. (20) (Figura 5)



### ISRS y su efecto en el tratamiento odontológico

Considerando los cambios demográficos que llevan a una población con mayor expectativa de vida y en búsqueda de una mejor calidad de vida, seguramente nos encontraremos frente a la necesidad de cambios en los protocolos de tratamiento para adecuarlos a los cuidados y requerimientos de las personas adultas mayores. La falta de retención y estabilidad de prótesis removibles debido a rebordes reabsorbidos o a la xerostomía producida por afecciones o medicamentos de uso frecuente en estos pacientes, no solo dificulta la masticación que obliga a la selección de alimentos, sino que trae aparejada una peor nutrición, un mayor riesgo de caries con mayor pérdida de dientes y un mayor aislamiento social. Los implantes

dentales permiten una muy buena solución a esta problemática. Para su utilización necesitamos una osteointegración fuerte y duradera entre el hueso y el implante, por lo que es necesario reparar especial atención en consumidores de ISRS, debido al efecto negativo de estos medicamentos sobre la cicatrización ósea y la densidad mineral ósea. (2-3)

Ante una mayor demanda de recurrir a la implantología, es de esperar que también aumenten los fracasos, distinguiéndolas entre fallas tempranas y fallas tardías. Las más recurrentes son las fallas tempranas, que se dan entre un 1,2% a un 3%, y las fallas tardías entre un 0% a un 0,8%. (21) Determinar si el uso de ISRS afecta el remodelado óseo posterior a la carga del implante y su relevancia, podría ser sin dudas, de interés en la elección de recursos para rehabilitación bucal.

La elección del implante puede condicionar la respuesta del receptor a través de los macrófagos que pueden polarizar hacia sus distintas formas, ya sea hacia macrófagos M1, que están implicados en la inflamación del tejido por citocinas proinflamatorias, o puede diferenciarse hacia M2, secretando citocinas proregenerativas interviniendo en la regeneración de los tejidos. Superficies arenadas y grabadas con ácido (SLA) de los implantes estimulan la polarización de los macrófagos hacia M1, mientras que superficies modificadas químicamente (SLA modificadas) estimulan la producción de M2, siendo estos últimos más favorables para la cicatrización ósea. (22) Esta variante en su superficie hace deseable su utilización en el adulto mayor. Sería interesante estudiar si la elección de la superficie podría impactar en el riesgo de fracaso de implantes en pacientes consumidores de ISRS.

Un estudio retrospectivo de Wu y colaboradores evidenció que el riesgo de fracaso de un implante es mayor en un paciente tratado con ISRS, concluyendo que la tasa de fallas fue del 4,6% en el grupo control y del 10,6% en el grupo con ISRS (2-3). En otro estudio de retrospectivo de Carr y col. evaluó a 5456 implantes en pacientes con una edad promedio de 53 años, de ellos 1774 eran consumidores de ISRS, a los que se les colocó implantes dentales entre 1995 y 2014. Se analizó por principio activo de la droga y según la relación de tiempo de consumo del fármaco respecto a la fecha de colocación del implante, pudiendo ser de tres formas: previo, simultáneo o posterior. En sus

resultados, encuentra 529 fallas de implantes, todos ocurridos a los meses de implantados. Luego de evaluar factores de confusión se observó que el grupo consumidor de ISRS, previo a la fecha del implante, tiene una significativa relación entre el fármaco y un mayor riesgo de fracaso implantológico. Esto es así para aquellos pacientes que tomaban sertralina, comparados con el grupo control y con los otros principios activos de ISRS. (3-23)

Wu y Carr coinciden en que los fracasos sobre los implantes surgen principalmente meses después de la colocación del implante (fallas tempranas), siendo la principal causa la sobrecarga. Esto significa que los ISRS inhiben la reparación ósea y capacidades de adaptación de carga. (3)

Altay y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo sobre un total de 2055 implantes en 631 pacientes. De ellos 109 implantes en 36 pacientes consumidores de ISRS con un seguimiento a 21,5 meses. Las fallas de implantes fueron de un 5,6% en consumidores de ISRS, mientras que en el grupo control (no consumidor de ISRS) tuvo una falla de implantes del 1,85%. La tasa de fracaso del implante fue 3,123 veces mayor en consumidores respecto al grupo control, siendo 3 veces mayor la falla temprana. (3-23)

Charcanovic evaluó el riesgo de fracaso del implante en pacientes que reciben ISRS y que no tuvieron otro tratamiento sistémico. Los resultados arrojaron que, en 931 implantes colocados en 300 pacientes hubo 35 fracasos, correspondiendo un 12,5% de fracaso para los que toman ISRS y un 3,3% para el grupo control. Sin embargo, este estudio no consideró otros factores de confusión. (3-23)

Deepa analizó un grupo de 110 pacientes con 230 implantes consumidores de ISRS y otro grupo control de 242 pacientes no consumidores con 450 implantes. El grupo consumidor tuvo 25 fallas de implantes, mientras que el grupo control tuvo 11. En el grupo consumidor el 27 % de diabéticos tuvieron falla del implante, en comparación con el grupo control no consumidor del 13,4 % de falla en diabéticos. (3-23)

Ninguno de los estudios analizados evalúa la falta de higiene como posible motivo de pérdida y al ser todos los estudios retrospectivos pudieron haberse perdido datos y varios estudios no han tenido en cuenta posibles factores de confusión. (23)

Tabla 7: Comparativa de estudios

N° Implants	N° of loose implant	% of implant failure ISRS	Author	Time	%of implant failure control	p-value
916		10,6	Wu	2007-2013	4,6	0,003
4927	529		Carr	1995-2014		0,006 sertraline
2055		5,6	Altay	2 years	1,85	0,166
931	35	12,5	Charcanovic	1980-2014	3,3	0,007
680	36	27% diabetics 10,9 non diabetics	Deepa		13,4% diabetics 4,1 non diabetics	

FUENTE: [HTTPS://WWW.RESEARCHGATE.NET/PUBLICATION/343226418\\_THE\\_EFFECTS\\_OF\\_SEROTONIN\\_INHIBITORS\\_ON\\_BONE\\_METABOLISM\\_LITERATURE\\_REVIEW](https://www.researchgate.net/publication/343226418_THE_EFFECTS_OF_SEROTONIN_INHIBITORS_ON_BONE_METABOLISM_LITERATURE_REVIEW)

Las principales fallas de los implantes se deben a periimplantitis, sobrecarga mecánica, o a una combinación de estos factores.

Las fallas tempranas ocurren a menudo semanas o meses luego de colocado el implante, por contaminación, por falta de estabilidad mecánica, o por falta de contacto estrecho entre el implante y el hueso debido a un compromiso de reparación. (2) Las fallas tardías que ocurren en el tiempo a menudo se deben a periimplantitis (pérdida ósea marginal progresiva inducida por placa) y/o sobrecarga mecánica. (3)

Un estudio de Wu en pacientes implantados consumidores de ISRS seguidos por 67 meses, describe como la principal causa de fracaso del implante a la carga mecánica, coincidiendo con un estudio de Sibilia y colaboradores que concluyen que los ISRS pueden causar pérdida ósea alrededor de los implantes por inhibición en el proceso de remodelación ósea motivado por carga mecánica. (2)

La International Team for Implantology (ITI) publicó en 2018 una revisión sistemática en la que se observa una posible asociación de fármacos ISRS y un mayor riesgo de fracaso implantológico. (23)

Tabla 8: Comparativo de distintos estudios en relación con ISRS/riesgo falla implante

Autores	Muestra total pacientes (pacientes ISRS)	Muestra total implantes (implantes en ISRS)	Resultados
Wu x y cols. (2014)	490 (50)	916 (94)	Fracasos control: 4,6% Fracasos ISRS: 10,6% <b>HR: 6,28; p= 0,03</b> Mayoría fracasos tras carga
Tolomeo PG y cols. (2016)	108 † (29)	510 (167)	Fracasos control: 5,83% Fracasos ISRS: 5,99% <b>No relación significativa</b>
Charcanovic BR y cols. (2017)	300 (18)	931 (48)	Fracasos control: 3,3% Fracasos ISRS: 12,5% <b>No relación significativa</b>
Deepa y cols. (2018)	352 (110)	680 (210)	Fracasos control: 4,7% Fracasos ISRS: 10,8% Fracasos >50 control: 7,4% Fracasos >50 ISRS: 24%
Altay MA y cols. (2018)	631 (39)	2055 (109)	Fracasos control: 1,85% Fracasos ISRS: 5,6% No significativo
Carr y cols. (2019)	5546 (1774)	5546 (1774)	Historial previo Sertralina vs No ISRS: <b>HR: 1,60; p=0,006</b> Historial previo Sertralina vs No ISRS: <b>HR: 1,64; p=0,02</b> Historial previo ≥2 ISRS vs No ISRS: <b>HR: 1,67; p=0,01</b>

FUENTE: [HTTPS://WWW.ODONTOLOGOSDEHOY.COM/WP-CONTENT/UPLOADS/2020/10/ODONTOLOGOSH0Y-44-DOBLE-PAGINA.PDF](https://www.odontologosdehoy.com/wp-content/uploads/2020/10/ODONTOLOGOSH0Y-44-DOBLE-PAGINA.PDF)

La falla del implante es un evento poco frecuente. Muchas enfermedades y afecciones sistémicas aumentan su riesgo, tales como diabetes, tabaquismo e hipertensión,<sup>3-23</sup> además, dada la prevalencia de la depresión en la población global con prescripción de tratamientos antidepressivos que podrían afectar al metabolismo óseo, podría ser considerada como un factor más de riesgo de falla del implante. (3)

## CONCLUSIONES

El aumento de la población de personas adultas mayores (o el envejecimiento poblacional) a nivel global demandará mayor prestación de servicios y mejoras en la calidad de vida con nuevos desafíos y requerimientos.

Las características propias del envejecimiento, la frecuente pluripatología y polifarmacia determinan que todo tratamiento debe tener un enfoque interdisciplinario.

La ausencia de tratamiento antidepressivo en una persona adulta mayor puede impactar negativamente en la morbi-mortalidad, en su calidad de vida y en su capacidad de relacionarse con el medio.

El tratamiento con ISRS, sumado a las condiciones propias de la persona adulto mayor, pueden comprometer el metabolismo óseo afectando desfavorablemente la DMO, aumentando el riesgo de fracturas y caídas, llevándolo a una reducción de su autonomía y a un aumento de mortalidad a corto plazo.

Al aumentar la esperanza de vida, también se busca una mejor calidad de vida. Aquí la salud bucal juega un papel muy importante. El paso de los años muchas veces va aparejado con pérdida de piezas dentarias, agravamiento de periodonciopatías, pérdidas de rebordes óseos con posibles desadaptaciones protéticas, pudiendo ocasionar una inadecuada nutrición. La implantología ofrece a la persona adulta mayor una significativa mejora, tanto estética como funcional, emocional y social. Todo avance en estudios de fármacos intervinientes en la homeostasis ósea, como los ISRS, favorecerá el éxito implantológico pudiendo; por lo tanto, tener un impacto en la calidad de vida a corto y largo plazo.

Se necesitan estudios de investigación prospectivos donde se evalúen diversos factores de confusión con casuística y estadísticas, específicos por principio activo de ISRS, posología y duración del tratamiento, tratando de esclarecer sus mecanismos de acción con

el fin de tener un mejor manejo del paciente y aún más en la población adulto mayor, donde pequeñas variables lo pueden llevar a la fragilidad.

El presente y el futuro demandan el trabajo interdisciplinario donde profesionales médicos, odontológicos y también la industria busquen, de forma mancomunada, responder a los requerimientos de salud de la población.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Argentina. Salud/Personas Mayores/más simple. Disponible en: <https://www.buenosaires.gov.ar/massimple/algunas-cifras-sobre-el-envejecimiento-poblacional>
2. Silva CCG, Dos Santos MS, Monteiro JLG, De Aguiar Soares Carneiro SC, Do Egito Vasconcelos BC. "Is there an association between the use of antidepressants and complications involving dental implants? A systematic review and meta-analysis". *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Jan;50(1):96-103. doi: 10.1016/j.ijom.2020.03.014. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32534847.
3. Franco, Rocco & Matteo, Asaro & Gianfreda, Francesco & Miranda, Michele & Bollero, Patrizio & Barlattani, Alberta. (2020). "The effects of serotonin inhibitors on bone metabolism: literature review". *Journal of Stomatology.* 73. 136-141. 10.5114/jos.2020.96942.
4. Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud. "Criterios de utilización de antidepressivos en pacientes con depresión mayor en Atención Primaria" [Internet]. Madrid; abril 2015. 34 p. (Criterios; no. 2). Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017808>
5. Power C, Duffy R, Mahon J, MC Carroll K, Lawlor BA. "Bones of Contention: A Comprehensive Literature Review of Non-SSRI Antidepressant Use and Bone Health". *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2020 Nov; 33(6):340-352. doi: 10.1177/0891988719882091. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31665962.
6. Fuentes Cuenca S., Mérida Casado E. "Protocolo terapéutico en la depresión del anciano". *Rev. Journal Medicine [on line].* ISSN 03045412. 2011;10 (86): 5851-4. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-protocolo-terapeutico-depresion-el-anciano-articulo-Xo304541211274534>
7. Perez V, Speranza N, Tamosiunas G, Ormaechea G. "Perfil de riesgo de los antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)". *Rev. Urug. Med. Int. [online].* 2016, vol.1, n.3 [citado 2021-10-10], pp.25-33. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972016000300003&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972016000300003&lng=es&nrm=iso). ISSN 2393-6797.
8. Hamoud Hesham, Gazar Yasser. "Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors impact on trabecular bone score". *International Journal of Clinical Rheumatology.* February 2021; 16 (1): 064-072.



9. Fernandes BS, Hodge JM, Pasco JA, Berk M, Williams LJ. "Effects of Depression and Serotonergic Antidepressants on Bone: Mechanisms and Implications for the Treatment of Depression". *Drugs Aging*. 2016 Jan;33(1):21-5. doi: 10.1007/s40266-015-0323-4. PMID: 26547857.
10. Pisa FE, Reinold J, Kollhorst B, Haug U, Schink T. "Individual Antidepressants and the Risk of Fractures in Older Adults: A New User Active Comparator Study". *Clin Epidemiol*. 2020 Jun 22; 12:667-678. doi: 10.2147/CLEP.S222888. PMID: 32606992; PMCID: PMC7319507.
11. Eom C.-S., Lee H.-K., Ye S., Park SM, Cho K.-H. (2012). "Uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y riesgo de fractura: revisión sistemática y metanálisis". *J Bone Miner Res*, 27: 1186-1195. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1554>
12. Kang S., Han M., Park C.I. *et al.* "Use of serotonin reuptake inhibitors and risk of subsequent bone loss in a nationwide population-based cohort study". *Sci Rep* 11, 13461 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92821-9>.
13. INDEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina). Encuesta Nacional sobre calidad de vida de adultos mayores 2012 [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos: Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación; 2014 [actualizado 3 de septiembre 2014; citado 5 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/sociedad/encaviam.pdf>
14. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA – GDE. Date: 2019.11.08 10:06:55-03:00. EX-2018-56147403-APN-DGA#ANMAT. Disposición N° DI-2019-10085-APN-ANMAT#MSYDS. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/diciembre\\_2019/Dispo\\_MSYSYS\\_10085-19.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2019/Dispo_MSYSYS_10085-19.pdf)
15. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, Goltzman D. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. "Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture". *Arch Intern Med*. 2007 Jan 22;167(2):188-94. doi: 10.1001/archinte.167.2.188. PMID: 17242321.
16. Sundaresh V, Singh B. "Antidepressants and Fracture Risk: Is There?" doi: 10.1111/jgs.16729. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32790901.a Real Connection? *J Am Geriatr Soc*. 2020 Sep;68(9):2141-2142. doi: 10.1111/jgs.16729. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32790901.
17. Kumar M, Jiloha RC, Kataria D, Prasad S, Vohora D. "Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on markers of bone loss". *Psychiatry Res*. 2019 Jun; 276:39-44. doi: 10.1016/j.psychres.2019.04.006. Epub 2019 Apr 3. PMID: 31003023.
18. Mcewen BS. "Protective and damaging effects of stress mediators". *N Engl J Med*. 1998 Jan 15;338(3):171-9. doi: 10.1056/NEJM199801153380307. PMID: 9428819.
19. González Macías J, Olmos Martínez J M. "Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH". *Rev. Osteoporosis Metab Miner*. 2010; 2 (2) 5-17. Disponible en: <http://revistad-eosteoporosisymetabolismomineral.com/2017/07/11/fisiopatologia-de-la-osteoporosis-y-mecanismo-de-accion-de-la-pth>
20. Shea MLO, Garfield LD, Teitelbaum S, Civitellir, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, Dixon D, Doré P, Lenze EJ. "Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor therapy in late-life depression is associated with increased marker of bone resorption". *Osteoporosis Int*. 2013 May;24(5):1741-9. doi: 10.1007/s00198-012-2170-z. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23358607; PMCID: PMC4066460.
21. Palma-Carrió C, Maestre-Ferrín L, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago Ma, Peñarrocha-Diago M. "Risk factors associated with early failure of dental implants. A literature review". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011 Jul 1;16 (4):514-17. doi: 10.4317/med-oral.16. e514
22. Insua A, Monje A, Wang HL, Miron Rj. "Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss". *J Biomed Mater Res A*. 2017 Jul;105(7):2075-2089. doi: 10.1002/jbm.a.36060. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28281321.
23. Enríquez Garcés D, Martínez Rodríguez N, Fernández Cáliz F, Martínez González J, Barona Dorado C. "Influencia de los anti-depresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento con implantes dentales. Revisión bibliográfica". *Rev. Odontólogos de hoy* 2020 Oct; 44 (9):43-45.