



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Karen
Rodríguez Pena

Tesis doctoral

Inhibidores selectivos de la
recaptación de serotonina y
fracaso en implantología oral.
Estudio retrospectivo

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Ciencias Odontológicas



TESIS DE DOCTORADO

**INHIBIDORES SELECTIVOS DE
LA RECAPTACIÓN DE
SEROTONINA Y FRACASO EN
IMPLANTOLOGÍA ORAL.
ESTUDIO RETROSPECTIVO**

Karen Rodríguez Pena

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA USC
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2021





DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

Dna. **Karen Rodriguez Pena**

Título da tese: **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y fracaso en implantología oral. Estudio retrospectivo**

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De ser o caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.
- 4) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide a versión impresa coa presentada en formato electrónico

E comprométome a presentar o Compromiso Documental de Supervisión no caso de que o orixinal non estea na Escola.

En **Santiago de Compostela, 01 de Decembro de 2021.**

Sinatura electrónica



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR/TITOR DA TESE

D./Dna. **Juan Suárez Quintanilla**

En condición de: **Titor/a**

Título da tese: **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y fracaso en implantología oral. Estudio retrospectivo**

INFORMA:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna Karen Rodriguez Pena, baixo a miña dirección / titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director/titor desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En **Santiago de Compostela, 02 de Decembro de 2021**

Sinatura electrónica



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR/TITOR DA TESE

D./Dna. **José Maria Suárez Quintanilla**

En condición de: **Director/a**

Título da tese: **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y fracaso en implantología oral. Estudio retrospectivo**

INFORMA:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna Karen Rodriguez Pena, baixo a miña dirección / titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director/titor desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En **Santiago de Compostela, 30 de Novembro de 2021**

Sinatura electrónica



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Dña. Karen Rodríguez Pena declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con la Tesis Doctoral titulada:

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y fracaso en implantología oral. Estudio retrospectivo.

En Santiago de Compostela, 16 de Abril de 2022.

Fdo. Karen Rodríguez Pena

*“Todo es hermoso y constante,
todo es música y razón,
y todo, como el diamante,
antes que luz es carbón.”*

*José Martí
Versos sencillos*

DEDICATORIA

*A mi madre, por ser luz, guía, roca, apoyo incondicional. Impulsarme
en los inicios y estar en el camino.*

*A mi hermano, por el cariño, aunque no entienda mis locuras. El Yin y
el Yan.*

*A mi padre por sus detalles y ser el puente de las
familias.*

A mi familia, pilar de todo.

A mis amigos, la familia que se escoge.

*A todos los que sabéis que os quiero, incluso,
aunque no lo diga.*

Gracias por contribuir a mi sonrisa.

AGRADECIMIENTOS

Tengo tanto que agradecer que corro el riesgo de terminar siendo escueta. Hace 20 años llegué a la Facultad de Odontología de Santiago de Compostela, el inicio de este camino.

Mi agradecimiento infinito al Prof. José María Suárez Quintanilla. Esta tesis es posible por él y está siendo una lección de vida. Gracias por la perseverancia, por intentar despertar nuestro potencial interior. Por creer que es posible. Gracias por esta pequeña gran familia que somos Cirugía Oral y has construido a tu alrededor. Por ser ejemplo, motivación, apoyo y guía. Quizás en eso radica la grandeza del “maestro”, en trascender la clase. Gracias, por seguir caminando juntos.

Gracias al Prof. David Suárez Quintanilla, por hablar de arte, de ortodoncia y de filosofía, y enseñarme cuándo no hay que tratar a un paciente.

Gracias al Dr. Juan Manuel Liñares Sixto, por la generosidad de sus enseñanzas y ser mi primer contacto con la odontología multidisciplinar.

Gracias al Prof. Juan Carlos Pérez Varela, por ser un ejemplo de superación y constancia, por sus consejos profesionales y por la amistad.

Muchas gracias al Dr. Arturo Bilbao por sus enseñanzas. Fue un aprendizaje invaluable.

Gracias a mi tutor, el Prof. Juan Suárez Quintanilla, por la ilusión que trasmite cuando explica.

Muchas gracias a todo el equipo de Cirugía Oral, por ser compañeros y amigos. Y en especial a María, por tantos años de amistad incondicional; y a Valeria, porque son menos años, pero es como si fuera de toda la vida. A Miguelito, por cuidarme siempre. Y a Barbi por las charlas y el buen humor.

Gracias a todos los profesores y compañeros que me han ayudado a lo largo de estos años.

Gracias a mis compañeros de trabajo y todos los que me han ayudado de una forma u otra para poder hacer esta tesis.

Y muchas gracias a mi familia y mis amigos, los que están cerca y los que no. Son la red de apoyo.

ÍNDICE

RESUMEN	21
RESUMO	23
ABSTRACT	25
1 INTRODUCCIÓN	27
1.1 FACTORES DE RIESGO CLÍNICO EN IMPLANTOLOGÍA ORAL	27
1.2 FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DEL ESTADO SISTÉMICO DEL PACIENTE.....	28
1.2.1 Edad del paciente	29
1.2.2 Factores dependientes del sexo del paciente.....	30
1.2.3 Diabetes Mellitus	31
1.2.4 Enfermedades cardiovasculares	32
1.2.5 Osteoporosis.....	32
1.2.6 Cáncer oral y terapia específica	33
1.2.7 Enfermedades que cursan con inmunosupresión	34
1.2.8 Consumo de Bisfosfonatos.....	35
1.2.9 Hábito de consumo de tabaco	36
1.2.10 Trastornos y alteraciones psiquiátricas	38
1.3 LA CALIDAD ÓSEA COMO FACTOR CLAVE EN EL ÉXITO DE UN TRATAMIENTO CON IMPLANTES OSTEOINTEGRADOS	38
1.4 TRATAMIENTOS CON FÁRMACOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y SU REPERCUSIÓN EN LA OSTEOINTEGRACIÓN	42
1.5 FÁRMACOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA	46

1.5.1	Últimos metaanálisis sobre la eficacia de estos medicamentos	49
1.6	SITUACIÓN DE LA SALUD MENTAL EN ESPAÑA Y CONSUMO DE PSICOFÁRMACOS	53
1.6.1	Consumo de psicofármacos en Galicia.....	55
1.7	MECANISMO DE ACCIÓN DE ESTOS FÁRMACOS	57
1.8	COMPLICACIONES SISTÉMICAS DERIVADAS DE LA UTILIZACIÓN DE ESTOS FÁRMACOS	59
1.8.1	Efectos adversos frecuentes a nivel sistémico.....	60
1.9	EFFECTOS COMPLEJOS O GRAVES A NIVEL SISTÉMICO	63
1.9.1	Disfunción en el área sexual.....	63
1.9.2	Sangrado digestivo	64
1.9.3	Síndrome Serotoninérgico	64
1.9.4	Administración continuada o no controlada y riesgo de suicidio	66
1.9.5	Reacciones de hostilidad	68
1.10	¿CÓMO DISMINUIR DE UNA MANERA EFECTIVA LOS EFECTOS ADVERSOS A NIVEL SISTÉMICO?.....	69
1.11	DIVERGENCIAS CLÍNICAS, SOCIALES Y CIENTÍFICAS POR LA UTILIZACIÓN CONTINUADA DE LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y PROPUESTAS EN LA MEJORA DE LA INFORMACIÓN A PACIENTES Y USUARIOS.	71
1.12	DEPRESIÓN, ANTIDEPRESIVOS Y DENSIDAD ÓSEA MINERAL	74
1.12.1	Efecto de la crisis COVID sobre el consumo de psicofármacos y su efecto colateral en los procesos de osteointegración.....	77
2	JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS	81
2.1	JUSTIFICACIÓN	81
2.2	HIPÓTESIS DE TRABAJO	84

3	OBJETIVOS	87
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	87
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS:	87
4	MATERIAL Y METODOLOGÍA	89
4.1	MATERIAL	90
4.1.1	Población de estudio	90
4.1.2	Recogida de datos.	92
4.1.3	Variables del estudio.	93
4.1.4	Protocolo diagnóstico y quirúrgico utilizado en todos los pacientes del presente estudio.....	95
4.2	MÉTODO	98
4.2.1	Diseño del estudio	98
4.2.2	Revisión de datos demográficos	98
4.2.3	Revisión de datos clínicos.....	99
4.3	CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	102
4.3.1	Tamaño muestral.....	102
4.3.2	Procesamiento estadístico	102
5	RESULTADOS	105
5.1	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DE LOS IMPLANTES INSERTADOS.....	105
5.2	INFLUENCIA DE FACTORES SISTÉMICOS SOBRE EL FRACASO IMPLANTARIO.....	113
5.3	SUPERVIVENCIA DE LOS IMPLANTES	117
6	DISCUSIÓN	123
7	CONCLUSIONES	133
8	BIBLIOGRAFÍA.	135

9 ANEXOS.....	149
9.1 FICHA DE RECOGIDA DE DATOS PARA ESTUDIO CLÍNICO.	151
9.2 TABLAS ESTADÍSTICAS	153
9.3 CUESTIONARIO DE SALUD.	157
9.4 INFORME DE ALTA CLÍNICA	161
9.5 ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS	163

RESUMEN

Los índices de fracaso en implantología oral están aumentando de manera exponencial. En España, según la última referencia del Consejo General de Dentistas en 2021, se aproximaría a los 1.4 millones de implantes colocados por año. Podemos distinguir dos tipos de fracasos, los relacionados con la aplicación de las técnicas quirúrgicas y la rehabilitación protésica posterior, y aquellos que están relacionados con los factores sistémicos del paciente, objeto de interés del presente trabajo de investigación.

Según la Organización Mundial de la Salud más de 350 millones de personas sufren depresión. La serotonina es una monoamina que contribuye a la sensación de bienestar y felicidad, y sus alteraciones pueden conducir a padecer depresión y otros trastornos psiquiátricos.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se han convertido en los fármacos antidepresivos más empleados a nivel mundial. Bloquean los transportadores de serotonina en las células óseas, causando efectos negativos en el metabolismo óseo, incrementando la diferenciación de osteoclastos e inhibiendo la proliferación de osteoblastos. Como resultado, los ISRS disminuyen la masa y la densidad mineral ósea.

Realizamos un Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes tratados con implantes dentales de titanio para comprobar la relación entre el consumo prolongado de los ISRS y el fracaso de implantes a corto y medio plazo. Los pacientes llevaban al menos 12 meses de seguimiento tras la rehabilitación protésica, excepto en los casos de fracaso implantario. Respecto a los pacientes que tomaban ISRS, se incluyeron los que llevaban al menos 1 año de tratamiento continuado en el momento de realizar la cirugía de inserción de implantes oseointegrados.

En los resultados de nuestro estudio, encontramos una relación significativa entre el consumo continuado de ISRS y el incremento del fracaso de implantes osteointegrados. La asociación con otros factores como el hábito de fumar, la longitud del implante y la diabetes podrían tener una influencia significativa en la tasa de supervivencia de los implantes.

Palabras clave: implante dental, fracaso de implantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, factor de riesgo, oseointegración

RESUMO

Os índices de fracaso en implantoloxía oral están a aumentar de maneira exponencial. En España, segundo a última referencia do Consello Xeral de Dentistas en 2021, aproximaríase aos 1.4 millóns de implantes colocados por ano. Podemos distinguir dous tipos de fracasos, os relacionados coa aplicación das técnicas cirúrxicas e a rehabilitación posterior, e aqueles que están relacionados cos factores sistémicos do paciente, obxecto de interese do presente traballo de investigación.

Segundo a Organización Mundial da Saúde máis de 350 millóns de persoas sofren depresión. A serotonina é una monoamina que contribúe á sensación de benestar e felicidade, e as súas alteracións poden conducir a padecer depresión e outros trastornos psiquiátricos.

Os inhibidores selectivos da recaptación de serotonina (ISRS) convertéronse nos fármacos antidepressivos máis empregados a nivel mundial. Bloquean os transportadores de serotonina nas células óseas, causando efectos negativos no metabolismo óseo, incrementando a diferenciación de osteoclastos e inhibindo a proliferación de osteoblastos. Como resultado, os ISRS diminúen a masa e a densidade mineral ósea.

Realizamos un Estudo de cohorte retrospectivo en pacientes tratados con implantes dentais de titanio para comprobar a relación entre o consumo prolongado dos ISRS e o fracaso de implantes a curto e medio prazo. Os pacientes levaban polo menos 12 meses de seguimento tras a rehabilitación protésica, excepto nos casos de fracaso implantario. Respecto a os pacientes que tomaban ISRS, incluíronse os que levaban polo menos 1 ano de tratamento continuado no momento de realizar a cirurxía de inserción de implantes oseointegrados.

Nos resultados do noso estudo, atopamos unha relación significativa entre o consumo continuado de ISRS e o incremento do fracaso de implantes osteointegrados. A asociación con outros factores como o hábito de fumar, a lonxitude do implante e a diabetes poderían ter unha influencia significativa na taxa de supervivencia dos implantes.

Palabras chave: implante dental, fracaso de implantes, inhibidores selectivos da recaptación de serotonina, factor de risco, oseointegración

ABSTRACT

Failure rates in oral implantology are increasing exponentially. In Spain, according to the latest reference from the General Council of Dentists in 2021, it would approximate 1.4 million implants placed per year. We can distinguish two types of failures, those related to the application of surgical techniques and subsequent prosthetic rehabilitation, and those that are related to the patient's systemic factors, the object of interest in this research work.

According to the World Health Organization, more than 350 million people suffer from depression. Serotonin is a monoamine that contributes to feelings of well-being and happiness, and its alterations can lead to depression and other psychiatric disorders.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have become the most widely used antidepressant drugs worldwide. They block serotonin transporters in bone cells, causing negative effects on bone metabolism, increasing osteoclast differentiation and inhibiting osteoblast proliferation. As a result, SSRIs decrease bone mass and mineral density.

We conducted a retrospective cohort study in patients treated with titanium dental implants to verify the relationship between prolonged use of SSRIs and implant failure in the short and medium term. The patients had at least 12 months of follow-up after prosthetic rehabilitation, except in the cases of implant failure. Regarding the patients taking SSRIs, those who had had at least 1 year of continuous treatment at the time of performing osseointegrated implant insertion surgery were included.

In the results of our study, we found a significant relationship between continued use of SSRIs and increased failure of osseointegrated implants. The association with other factors such as

smoking, implant length and diabetes could have a significant influence on the implant survival rate.

Key words: dental implant, implant failure, selective serotonin reuptake inhibitors, risk factor, osseointegration.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 FACTORES DE RIESGO CLÍNICO EN IMPLANTOLOGÍA ORAL

La utilización clínica de los implantes oseointegrados, constituye en la actualidad la elección terapéutica más adecuada y predecible para reponer los dientes ausentes o de pronóstico imposible y su rehabilitación protésica, con unas tasas de supervivencia muy elevadas, cercanas al 94%.

Estas tasas de éxito están condicionadas por factores de riesgo que incrementan el fracaso de implantes por encima de los porcentajes considerados habituales, o cuanto menos, disminuirían la predictibilidad de duración en la boca de los pacientes ¹.

El éxito de los implantes dentales se establece mediante principios o criterios que han evolucionado desde los inicios de la implantología. A día de hoy, una rehabilitación implantosoportada en condiciones ideales debería reponer la función, la fonética y la estética del paciente. Los criterios clásicos implican la no movilidad del implante al inicio de la fase de rehabilitación protésica, la inexistencia de radiolucidez en la interfase hueso-implante en la exploración radiográfica, ausencia de periimplantitis y de molestias clínicas por parte de los pacientes ².

El fracaso en implantología oral se ha descrito de varias formas en la literatura científica. Según Chrcanovic ³, son los signos y síntomas clínicos que nos llevan a la explantación del implante, por consiguiente, el fracaso implica casi siempre la pérdida del implante.

La tasa de fracasos de los implantes dentales se ha establecido en el intervalo de 0,7 – 3,8% y encontramos 2 tipos de fracaso en relación temporal con la rehabilitación protésica. Los fracasos

tempranos son los que se producen en el período de oseointegración y los fracasos tardíos después de la carga funcional con prótesis.

La importancia de diferenciar el tipo de fracaso según el momento en el que se produce, radica en la diversidad de factores asociados. El fracaso temprano es el resultado de un fallo en la oseointegración, producido por factores sistémicos y/o locales. Afecta en mayor proporción a mujeres y pacientes jóvenes e implica alrededor del 5% del total de los fracasos.⁴ Por otra parte, el fracaso tardío se relaciona con la acción de agentes bacterianos, hábitos parafuncionales, o factores biomecánicos en relación con las prótesis implantosoportadas. Representa el 95% de los implantes fracasados.⁵

Por lo tanto, podemos distinguir dos tipos de fracasos, los que se encuentran directamente relacionados con la aplicación de las técnicas quirúrgicas y la rehabilitación prostodóncica posterior, y aquellos otros, que están relacionados con el estado sistémico del paciente, que son los que nos interesan en el presente trabajo de investigación.

1.2 FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DEL ESTADO SISTÉMICO DEL PACIENTE

La Odontología es una profesión de medios y no de resultados. Por esa razón, los protocolos del Consejo General de Dentistas y otras Sociedades científicas, como son la Sociedad Española de Cirugía Bucal – SECIB – y la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración – SEPA –, insisten en la necesidad de realizar previamente a la inserción de los implantes osteointegrados, además de las pruebas radiológicas, una exhaustiva anamnesis y una serie de pruebas complementarias – analíticas y bioquímicas –, para determinar el estado sistémico del paciente y valorar aquellos factores clínicos que pueden interferir en el proceso de osteointegración o en su fracaso a corto y medio plazo.

No hay que olvidar que, en estos últimos años, especialmente en nuestro medio – Galicia – se ha producido un aumento progresivo de la esperanza de vida, por lo cual, la mayoría de nuestros pacientes poseen al menos un proceso patológico y se encuentran

polimedicados. Estas circunstancias socio sanitarias, no solo comprometen la supervivencia de los tratamientos con implantes, sino que en muchas ocasiones aumentan el riesgo de complicaciones intraoperatorias y pueden poner en situación extrema la vida del paciente.

En este supuesto, en la actualidad todos los protocolos aconsejan no realizar tratamientos con implantes osteointegrados a los pacientes que en un período previo de 6 meses hayan sufrido accidente cerebro vascular o un infarto agudo de miocardio. El período de espera pasa a 6 – 12 meses en el caso de trasplantes de órganos o cirugía de colocación de prótesis valvular cardíaca. No son candidatos a la cirugía implantaría los pacientes cuando presentan un riesgo aumentado de hemorragia: si existe recuento plaquetario menor de 50.000/mm³ o Índice Normalizado Internacional (INR) mayor que 3 – 3.5. Tampoco los pacientes que tienen inmunosupresión importante con el recuento de células blancas por debajo del rango de 1.500 – 3.000 células/mm³, los que puedan encontrarse con tratamiento de oncología o estén medicados con bifosfonatos por vía intravenosa.

Por último, y lo citamos por su relación con nuestro trabajo, se desaconseja la realización de implantes osteointegrados a pacientes con cuadros de demencia y pacientes psiquiátricos no controlados, por su imposibilidad de comprender el alcance del tratamiento, su dificultad para realizar una adecuada higiene oral y cumplir el mantenimiento periódico que requieren este tipo de tratamientos ⁶.

1.2.1 Edad del paciente

A medida que los pacientes envejecen aumenta el riesgo de padecimiento de patologías crónicas, así como la diversidad de fármacos coadyuvantes. El deterioro de la habilidad manual, la disminución de la agudeza visual y la alteración de funciones cognitivas, comprometen frecuentemente la rutina de higiene bucal del paciente, dificultando la realización de una técnica correcta de cepillado. En otros casos, queda condicionada a la dedicación de los cuidadores.

En términos de supervivencia de implantes, un metaanálisis del grupo de Srinivasan⁶, evaluó la rehabilitación de la dentición perdida en mayores de 65 años, tanto en tramos edéntulos como en arcadas completas, y resultó una elección terapéutica predecible en el tiempo. Concluyen que la edad per se no se puede considerar un factor limitante en la colocación de implantes dentales, con reportes de variaciones radiográficas aceptables en el remodelado óseo periimplantario y mínimas complicaciones en los tratamientos.

Sin embargo, a medida que envejecemos el metabolismo óseo disminuye y se producen alteraciones en el sistema inmunitario, conduciendo a una reducción de la masa ósea a nivel sistémico. Por lo tanto, la edad es un factor significativo en el mantenimiento de las bases óseas. El aumento del estrés oxidativo y de la actividad osteoclástica en relación a la actividad osteoblástica en el hueso trabecular, producen, en mayor medida, la pérdida ósea relacionada con la edad.⁷

1.2.2 Factores dependientes del sexo del paciente

La hipótesis de trabajo de que la tasa de supervivencia de los implantes pueda estar influenciada por el sexo del paciente se sustenta en diversos factores. En el sexo femenino, destaca la mayor prevalencia de la osteoporosis. Se produce una disminución en los niveles de estrógenos, imprescindibles en el proceso de diferenciación de los osteoblastos, generando un descenso drástico de la masa ósea en la perimenopausia. Las mujeres, además, si las comparamos con los hombres, poseen una masa ósea menor en su constitución biológica.

En el sexo masculino, existen numerosas evidencias clínicas que apoyan la existencia de una mayor prevalencia de enfermedad periodontal crónica, relacionada fundamentalmente con el consumo de alcohol y tabaco, así como más predisposición genética a sufrir periodontitis agresiva.⁸

Por otra parte, la magnitud de la fuerza masticatoria es casi un tercio más potente en los hombres debido a diferencias anatómicas,

pudiendo generar sobrecarga funcional en los implantes. Chrcanovic ⁸ refiere en su metaanálisis un 21% más de riesgo de fracaso de implantes dentales en hombres. Sin embargo, no pudo establecer una relación causal entre el sexo y la pérdida ósea periimplantaria por la insuficiente literatura científica al respecto.

1.2.3 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por un aumento en los niveles de glucosa en sangre, producto de una alteración en la producción/función de la insulina. Como ya conocemos, la hiperglucemia influye negativamente en el metabolismo óseo, generando una disminución en la densidad de los huesos y sus propiedades mecánicas, aumentando el riesgo de sufrir fracturas.

A la diabetes mellitus se asocian de forma habitual otras complicaciones como angiopatía diabética con alteraciones macro y micro angiopáticas y las neuropatías. También se reporta un mayor riesgo de sufrir infecciones como la mucositis y la periimplantitis. ⁹

El equipo de investigación de Chen,¹⁰ no pudo establecer asociación entre la diabetes y el fracaso de los implantes osteointegrados en su metanálisis. Sin embargo, se establece una serie de recomendaciones, como monitorizar la hemoglobina glicosilada (HbA1c), con el fin de saber si el paciente controla su enfermedad de forma adecuada, por la elevada frecuencia de complicaciones que se producen en estos pacientes.

Entre las medidas preventivas que pueden mejorar el pronóstico en sus tratamientos, se encuentra el establecer una pauta de profilaxis antibiótica y realizar enjuagues con antisépticos de uso local como la clorhexidina, previo al acto quirúrgico, así como en los cuidados postoperatorios, para limitar el riesgo de infección postquirúrgica. Debemos persistir en la erradicación del hábito tabáquico y llevar a cabo un protocolo más estricto de visitas de control, con el fin de alcanzar unos correctos hábitos de higiene oral y garantizar así el mantenimiento de los implantes y las rehabilitaciones protésicas. ¹¹

1.2.4 Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares pueden generar una deficiencia de oxígeno circulante en los tejidos y modificar el riego sanguíneo, condiciones que podrían interferir en la adecuada cicatrización de los implantes dentales. Pese a esta hipótesis, no se han descrito diferencias estadísticamente significativas en el fracaso de los implantes dentales en estos pacientes. Se necesitan ensayos clínicos controlados aleatorizados, con criterios homogéneos, para solventar la controversia de la bibliografía existente. Remarcar la necesidad de profilaxis antibiótica para la prevención de endocarditis bacteriana según los protocolos actualizados del SERGAS. Son muchos los pacientes con procesos cardíacos recientes o agudos, que deben diferir su tratamiento con implantes dentales, hasta que se encuentren normalizados sus valores enzimáticos.¹²

1.2.5 Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética que se caracteriza por la disminución de la densidad mineral ósea y por alterar la microestructura de los huesos, lo que puede facilitar un aumento del riesgo de fracturas.

A nivel biológico, parece posible que la osteoporosis afecte de forma negativa al metabolismo de los huesos y que pueda alterar el proceso de cicatrización en la interfase hueso-implante, comprometiendo la osteointegración. Sin embargo, esta hipótesis genera cada vez más controversia.

La evidencia científica disponible en la literatura no es suficiente para considerar que la osteoporosis sea una contraindicación absoluta en el tratamiento con implantes dentales. Un metanálisis⁸ reciente compara la tasa de fracasos del tratamiento con implantes dentales en pacientes con/sin osteoporosis, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Aun así, es necesario valorar que el hueso de un paciente con osteoporosis puede corresponder a un hueso tipo D4, desaconsejando la realización de carga inmediata y valorando ampliar el tiempo

otorgado al proceso de osteointegración antes de la rehabilitación protésica. Muchos de estos pacientes han estado o están a tratamiento con bifosfonatos, incrementando el riesgo de complicaciones con osteonecrosis de los maxilares.

De todas maneras, la salud de los pacientes no se valora únicamente según variables cuantificables a lo largo del tiempo, sino también de variables subjetivas. Atendiendo a éstas, propias de cada paciente, una encuesta sobre calidad de vida en pacientes con osteoporosis vinculada a la restauración de dientes perdidos mediante implantes osteointegrados, reflejó que éstos tienen mayor calidad de vida cuando son rehabilitados mediante implantes dentales, que cuando son rehabilitados mediante la utilización de prótesis convencionales, o bien no son rehabilitados.¹³

1.2.6 Cáncer oral y terapia específica

El fracaso de los implantes dentales tiene una relación directa con el tratamiento de radioterapia recibido por los pacientes antes o después de la colocación de los implantes, aumentando el riesgo aproximadamente al 70%.

En los implantes colocados en maxilar superior, el riesgo es claramente mayor que en los colocados en la mandíbula. Podría deberse a una alteración de la función de los osteoblastos y osteoclastos en el proceso de reparación y remodelado óseo, una fibrosis tisular y una disminución en la perfusión de los tejidos.

Respecto al tratamiento con implantes dentales en estos pacientes, se recomienda evitarlo como tratamiento electivo y, en caso de hacerlo, el momento más adecuado para la cirugía sería al menos 21 días antes de la radioterapia y 9 meses después¹⁴. Si se valora la colocación, se recomienda mantener las dosis de radiación por debajo de 50 Gys si es viable y no realizar la carga temprana de los implantes.

El efecto de la quimioterapia en el proceso de osteointegración y la supervivencia de los implantes dentales a largo plazo fue evaluado en un metaanálisis del grupo de Chrcanovic¹⁵. No pudo certificar una

tasa de fracaso mayor; no obstante, hay muy pocos estudios sobre el tema, tienen un nivel de especificidad bajo, escaso tamaño de la muestra y no utilizan grupo control en varios casos.

Una tesis presentada en la Universidad de Sevilla en el año 2020¹⁶ establece que la utilización de implantes osteointegrados en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia tiene como ventaja la estabilidad y soporte que proporciona a la rehabilitación protésica y, por consiguiente, mejora funcional y finalmente mejorar su calidad de vida.

Igualmente considera que los implantes son usados en muchas ocasiones junto a técnicas reconstructivas que implican injertos de colgajo libre, ofreciendo un resultado aceptable. Siendo los más usados el de peroné, antebrazo radial, cresta ilíaca o escápula. Además, están en estudio por su eficacia cuando el implante dental no puede ser colocado en grandes destrucciones, el uso de los implantes cigomáticos, que dan buen soporte a la rehabilitación futura.

También concluye que la principal causa de pérdida de los implantes en estos pacientes, suele derivar de la pérdida de osteointegración, provocada por distintos factores tanto locales como externos. Siendo las complicaciones frecuentes, sobre todo en pacientes con radioterapia y/o quimioterapia previa, mucositis oral, la periimplantitis, y la osteorradionecrosis.

1.2.7 Enfermedades que cursan con inmunosupresión.

No encontramos estudios a largo plazo acerca de la tasa de supervivencia de los implantes dentales en pacientes portadores de VIH. Se recomienda realizar la cirugía de implantes solo si el paciente recibe tratamiento antirretroviral y los niveles de linfocitos CD4 son adecuados, por encima de 400 células/mm³, para limitar el riesgo de infección.

El mismo concepto es aplicable a pacientes tratados con fármacos que generan depresión del sistema inmune, como en el caso de pacientes con trasplantes de órganos. Se ha establecido que la ciclosporina interfiere en el proceso de cicatrización ósea periimplantaria y provoca

alteraciones en la calidad del hueso. Sin embargo, existen series de casos que muestran el éxito del tratamiento en pacientes trasplantados, aunque no hay una clara evidencia científica al respecto¹⁶.

Un reciente trabajo¹⁷ en un grupo de pacientes diagnosticados VIH positivo, con un seguimiento entre los 6 y los 12 años, ha establecido una tasa de éxito de rehabilitación con implantes cercana al 95 %. Esta cifra es muy similar a las que actualmente son aceptables para el resto de la población.

1.2.8 Consumo de Bisfosfonatos

Los bifosfonatos son unos potentes fármacos que inhiben la actividad de los osteoclastos y pueden influir en el remodelado del hueso que ocurre en la interfase hueso-implante. Estos fármacos, que aumentan el riesgo de osteonecrosis de los maxilares, se utilizan en el tratamiento de osteoporosis y otros trastornos del metabolismo óseo, habitualmente con administración por vía oral, y en el tratamiento del mieloma múltiple u otros procesos malignos, por vía intravenosa.

El consenso general, coincide en la contraindicación de la cirugía de colocación de implantes en pacientes que han sido tratados previamente con bisfosfonatos por vía venosa, o a consecuencia de un proceso tumoral.

Es necesario realizar un consentimiento informado específico incluyendo las posibles complicaciones en pacientes tratados con bifosfonatos por vía oral, limitar en la medida de lo posible el trauma quirúrgico, indicar profilaxis antibiótica y el uso de antisépticos tópicos.¹⁸

La osteonecrosis de los maxilares también puede ocurrir en pacientes que ya eran portadores de implantes dentales, antes de comenzar el tratamiento farmacológico con bifosfonatos, no existiendo a veces ningún tipo de relación entre la dosis previa y las consecuencias clínicas de la osteonecrosis.

La Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales divide a los pacientes que toman bisfosfonatos en 2 grupos: uno formado por aquellos que han tomado bisfosfonatos orales durante un

período inferior a 3 años, quienes serían idóneos para tratamiento con implantes dentales, y un segundo grupo formado por pacientes que han tomado bisfosfonatos orales durante más de 3 años, o por un período inferior a 3 años junto con corticoides. En estos últimos, se recomienda un período de descanso durante 3 meses antes y después de la colocación del implante dental para evitar la osteonecrosis, siempre que el estado general del paciente así lo permita ¹⁹.

Como el número de pacientes que consumen bisfosfonatos se incrementa cada día, no solo sería preciso establecer un protocolo estricto, sino integrar en la práctica clínica habitual la utilización de biomarcadores que nos indiquen el nivel de riesgo ante una cirugía oral o de inserción de implantes osteointegrados, en pacientes que reciben esta terapia farmacológica.

1.2.9 Hábito de consumo de tabaco

Se ha establecido un efecto dosis dependiente del consumo de tabaco en la osteointegración de los implantes, aunque no existe consenso acerca de la cantidad de cigarrillos por día necesarios para producir el fracaso de los implantes.

A través de un metaanálisis amplio, que englobó el estudio de más de 100 artículos, se analizó el tabaco como factor de riesgo en el fracaso temprano de los implantes. Los autores llegaron a la conclusión de que el riesgo de fracaso de implantes en fumadores es 2,23 veces mayor que en los no fumadores, siendo el riesgo significativamente mayor en los implantes colocados en maxilar superior respecto a los colocados en la mandíbula.²⁰

La alteración del proceso de cicatrización o un incremento del riesgo de padecer complicaciones postquirúrgicas, como infecciones y periimplantitis, son algunas de las explicaciones sugeridas. Sin embargo, no se conocen las verdaderas causas subyacentes, para lo que serían necesarios estudios clínicos más específicos.

El proceso de osteogénesis y angiogénesis en fumadores resulta alterado por diversos factores. En cuanto a la osteogénesis, la expresión génica de PDGF-AA, TGF- β 1, BMP-2 y VEGF en los

osteoblastos resulta inhibida por la nicotina. Estos factores son determinantes en la formación y remodelación del hueso y su carencia puede estar relacionada con el fracaso en la osteointegración de los implantes.²¹ La angiogénesis, por su parte, actúa como mediador entre osteocitos, osteoblastos, osteoclastos y células vasculares en los procesos de formación y reparación ósea.

La nicotina contenida en el tabaco produce una vasoconstricción a nivel sistémico, desencadenando una disminución en la perfusión sanguínea, menor aporte sanguíneo a los tejidos e isquemia. Además, disminuye la agregación de las plaquetas y los niveles vasculares de prostaciclina. A su vez, inhibe la función de macrófagos, eritrocitos y fibroblastos.

Un estudio de Hanioka²¹ demostró que existen diferencias en la saturación de oxígeno de la hemoglobina entre la encía de los pacientes fumadores y no fumadores. Esto es debido a que el monóxido de carbono se une a la hemoglobina de manera más fácil que el oxígeno, desplazándolo de la molécula y disminuyendo así la saturación de oxígeno de los tejidos.

Por tanto, la flora microbiológica en fumadores puede cambiar de manera súbita a un perfil mucho más patagénico. De hecho, los fumadores podrían tener un mayor número de patógenos periodontales en comparación con los pacientes no fumadores.

En resumen, el hábito de fumar tabaco, es un factor de riesgo significativo para el éxito en la terapia de implantes dentales, el mantenimiento del hueso crestal y los procedimientos de injerto de tejidos duros y blandos. Fumar y la localización del implante en el maxilar superior se asocian con un aumento de fracasos en implantes desde el 8.9% al 15,5 % en comparación con la tasa de fracasos en los pacientes no fumadores (del 2 al 6%).

Los implantes colocados en pacientes fumadores con antecedentes de periodontitis, presentan tasas de supervivencia más bajas y mayor tasa de pérdida ósea marginal en comparación con los implantes colocados en los fumadores con periodontos sanos, independientemente del sistema de implantes instalado.

1.2.10 Trastornos y alteraciones psiquiátricas

La evidencia científica disponible es insuficiente para respaldar la hipótesis de un mayor riesgo de fracaso del tratamiento con implantes en pacientes que padecen trastornos mentales como: demencia, lesiones cerebrales, alteraciones del comportamiento, ataques de ansiedad, alcoholismos severos y/o drogadicción.

Sin embargo, hay artículos que relacionan serie de casos de fracasos de implantes colocados en estos pacientes, asociados a una higiene oral deficiente, la presencia de hábitos parafuncionales, problemas habituales de comportamiento o inclusive, acciones derivadas de las autolesiones, habituales en los trastornos graves de la personalidad.

Resulta imperativo conseguir un control de la higiene bucal y poner en marcha acciones eficaces para controlar o disminuir la xerostomía secundaria a fármacos. Estos pacientes precisan un análisis individualizado, en pos de evitar realizar la colocación de implantes en pacientes que no puedan percibir el objeto del tratamiento²², así como realizar el mantenimiento necesario.

1.3 LA CALIDAD ÓSEA COMO FACTOR CLAVE EN EL ÉXITO DE UN TRATAMIENTO CON IMPLANTES OSTEOINTEGRADOS

La realización de un diagnóstico preciso en implantología implica conocer, en primer lugar, la disponibilidad ósea en el tramo edéntulo. Después de conocer la altura y anchura de hueso disponible, la densidad ósea es el criterio más importante en la programación de la cirugía de implantes.

Cada año, se produce un proceso de renovación ósea del 5 al 10 % del esqueleto humano en el adulto. En casi todas las áreas, la renovación del hueso cortical es alrededor del 5 % anual, al tiempo que el recambio de hueso trabecular puede alcanzar niveles del 20 %, inclusive. El remodelado óseo se caracteriza por no ser uniforme: varía entre un hueso y otro. Es distinto entre el hueso cortical y el trabecular y, a su vez, entre distintas zonas de hueso trabecular en el mismo hueso²³. Ambos huesos, cortical y trabecular, sirven como

base estructural para el funcionamiento de los implantes. La estructura ósea se ha demostrado que depende de la dirección, la magnitud y la duración de la carga. Estas cargas mecánicas que se producen sobre la rehabilitación funcional de los implantes, generan una respuesta biológica en el hueso que es determinante en el pronóstico a largo plazo²⁴.

Una capa gruesa de tejido compacto y esponjoso componen la mandíbula. El espesor del hueso cortical y la media de la densidad ósea son mayores en la mandíbula que en el maxilar. A su vez, la media de densidad ósea en el maxilar anterior es mayor que en el maxilar posterior²⁵.

En 1999 Trisi Rao²⁴ relacionaron en un estudio la evaluación histomorfométrica de la estructura ósea y la sensación táctil de la calidad del hueso mediante percepción clínica. Con el análisis histológico se obtuvieron los porcentajes de trabéculas óseas en el total del área de estudio, distribuidos de la siguiente forma según el tipo de hueso de la muestra: hueso tipo I densidad histológica del 76.5 %, tipo II valor medio del 66.8 %, tipo III valor medio del 59.6 % y tipo IV un valor medio de 28.3 %.

Además, quedó demostrado que la sensación táctil en el fresado permitía diferenciar calidades de hueso I y IV, con resultados estadísticamente significativos, pero no entre las calidades intermedias II y III.

El grado de densidad ósea está estrechamente ligado a las fuerzas de carga. La función es la que crea el hueso. Dentro de los límites fisiológicos, mientras mayor es la carga funcional, mayor será la densidad del hueso y, mientras mayor sea el tiempo durante el cual el hueso no recibe cargas en el tramo edéntulo, menor será el trabeculado. Por otra parte, la altura y el espesor óseos se verán también comprometidos.

Puesto que para la estabilidad del implante, además del volumen de hueso, es importante el patrón trabecular o conectividad, examinaron ambos parámetros en mandíbulas edéntulas, utilizando cortes de hueso sin descalcificar de la zona del primer premolar²⁶.

En el estudio, destaca el amplio rango de variación en volumen y en arquitectura trabecular o conectividad. Un 65 % de diferencia entre los volúmenes medidos (mínimo 7.6 % - máximo 73.6 %) revela la variabilidad en la densidad ósea de las mandíbulas edéntulas.

Otro hallazgo significativo fue la variación en la distribución de las trabéculas dentro del hueso esponjoso. El hueso basal suele presentar una arquitectura notablemente más densa y fuerte que la apreciable en zonas más craneales, donde el número de trabéculas parece disminuir, y deja grandes lagunas óseas funcionales a causa del edentulismo.

Cuando la calidad ósea es pobre, encontramos un hueso muy blando, con lagunas amplias entre las trabéculas, por lo que resulta más comprometido conseguir la estabilidad primaria. Si durante el período de cicatrización no hay estabilidad primaria del implante, se generan micromovimientos que inducen la formación de tejido fibroso, empobreciendo el pronóstico, sobre todo, en los casos de macrogeometría cilíndrica ²⁶. En estos casos es imprescindible realizar una técnica quirúrgica adaptada a las características particulares del lecho implantario para evitar el compromiso de la oseointegración, sobre todo, en el maxilar superior.

El tiempo preciso para la formación de la interfase hueso-implante también está relacionado con la calidad ósea. Esta interfase se puede remodelar mediante un proceso de carga progresiva.²⁷ En condiciones óseas ideales, en 17 semanas se alcanzaría el 70 % de mineralización. Sin embargo, si el patrón óseo no es favorable, este período de cicatrización se puede prolongar unos cuatro meses aproximadamente.

En consecuencia, la calidad ósea influye en varias fases del tratamiento de rehabilitación con implantes tanto en la planificación como en la ejecución: seguimiento o adaptación del protocolo de fresado y el empleo de alta velocidad o fresado biológico, la utilización de irrigación, el uso o no de avellanador y/o terraja ósea; el diámetro, longitud y número de implantes, el periodo de cicatrización, y la planificación prostodóncica con su esquema oclusal.

Optimizar el manejo individualizado de todos los parámetros relacionados con la calidad ósea, podría mejorar la estabilidad primaria conseguida, la adecuación de la distribución de fuerzas a través del hueso y, en consecuencia, se favorecería el proceso de oseointegración.

A pesar del volumen de investigación, el proceso íntegro de mineralización ósea, en una zona específica, no se ha podido cuantificar con exactitud. El hueso no presenta una calidad uniforme, sino que zonas de alta densidad pueden estar justo al lado de zonas con muy poca densidad: en un mismo segmento mandibular, pueden coexistir una zona hiperdensa con una hipodensa.

La valoración prequirúrgica de la calidad ósea se sigue sustentando principalmente en la exploración radiológica y el análisis subjetivo primario que realiza el examinador, aunque, además de la valoración cualitativa, se puede realizar una valoración cuantitativa de la densidad ósea. El análisis densitométrico de la imagen por ordenador, ofrece con un alto grado de especificidad y sensibilidad, la pérdida de masa ósea. La mayoría de los programas actuales de TC y CBCT aportan la medición de las unidades Hounsfield para determinar la calidad ósea.³

Un reciente trabajo analizó la densidad ósea de los tramos edéntulos mediante CBCT, con la intención de valorar la capacidad predictiva de la estabilidad primaria del implante a través del estudio radiológico. Para fijar la toma de referencias del sitio implantario utilizaron una férula radiológico quirúrgica. Encontraron diferencias altamente significativas entre las tres densidades óseas estudiadas y su relación con el torque de inserción, así como una correlación significativa entre las unidades Hounsfield y los valores ISQ, así como del ISQ con el torque de inserción de los implantes²⁸. Aunque fue una muestra reducida (100 implantes), concluyeron que el CBCT era válido para predecir la estabilidad primaria del implante a través de la medición de la densidad.

En la actualidad disponemos de diversos test clínicos que, aunque no valoran la cantidad de hueso en contacto con el implante, si pueden

valorar y cuantificar de manera objetiva su estabilidad y, por tanto, de una manera indirecta, su estado y nivel de osteointegración²⁹.

Este conjunto de test, Meredith³⁰ los ha clasificado en test invasivos y no invasivos, dependiendo de si su utilización supone algún compromiso en la interfase implante hueso.

Los test clínicos invasivos o activos, incluyen técnicas histológicas e histomorfométricas que por razones éticas no se realizan en seres humanos.

Dentro de los test no invasivos, el más utilizado por su sencillez y bajo coste son las técnicas radiográficas convencionales, cuyo objetivo funcional primordial es identificar con mayor o menor nitidez las áreas radiolúcidas periimplantarias y de manera simultánea valorar la altura ósea residual.

Teniendo en cuenta que en la fase inicial la estabilidad depende del grado de movilidad y de la calidad del lecho óseo, en su día se diseñó el sistema de percusión – Periotest – y el análisis de frecuencia de la resonancia – Ostell – que valora y cuantifica la frecuencia de la vibración provocada por un pequeño transductor que unimos a dicho implante³¹.

1.4 TRATAMIENTOS CON FÁRMACOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y SU REPERCUSIÓN EN LA OSTEINTEGRACIÓN

Los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los fármacos con efecto antidepresivo más utilizados a nivel mundial, habitualmente utilizados en el conjunto de trastornos depresivos, trastornos de la ansiedad, trastorno obsesivo – compulsivo o el amplio conjunto de las alteraciones alimenticias, principalmente la anorexia y la bulimia.

En la actualidad contamos con seis principios activos comercializados que son: Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina y Escitalopram, pudiéndose comprobar en diferentes estudios que interfieren de manera evidente en el

metabolismo óseo y que, por tanto, pueden también generar modificaciones en el proceso biológico de la osteointegración³².

Varios estudios³³ han explicado cómo se podría ver afectada la integración de los implantes dentales, directamente influenciada por los fenómenos de formación y remodelado óseos, que se ven alterados en pacientes tratados con este tipo de fármacos.

Los receptores de serotonina se encuentran presentes en los osteoblastos y los osteoclastos, células responsables del desarrollo y degradación del tejido óseo, respectivamente. Estas tienen un papel determinante en la determinación de la masa, estructura y resistencia del hueso. Se ha visto que los ISRS provocan que aumente la diferenciación osteoclástica y disminuya la proliferación de osteoblastos y la mineralización ósea. Incluso en estudios a nivel traumatológico han demostrado tener efectos perjudiciales en la densidad mineral ósea.

Comprobaron también, que la mayoría de los fracasos se produjeron tras la rehabilitación protésica de los implantes y alegaron que la alteración provocada por los fármacos afecta al fenómeno de remodelado óseo que sucede en respuesta a las fuerzas biomecánicas que se producen con la carga protésica.

Se podrían poner ciertos reparos a la elección de la muestra de este trabajo, ya que incluía a pacientes fumadores, hábito que indudablemente podría estar influyendo negativamente en el devenir de los implantes. Además, como los mismos autores señalan, se desconocen los datos relativos a dosis y duración de los tratamientos farmacológicos, datos que permitirían establecer conclusiones más sólidas.

En el año 2017, un nuevo estudio tampoco encontró relación entre el consumo de ISRS y el incremento de fracasos en los tratamientos de implantología³⁴, sin embargo, si comprobó que la tasa de fracasos en el grupo de pacientes bajo tratamiento antidepresivo fue considerablemente mayor. El análisis multivariante, en el que se incluyeron datos relativos al tipo de implante y su localización, no obtuvo resultados significativos.

Es un estudio que a pesar de tener una muestra considerablemente pequeña del grupo de ISRS, parece bastante riguroso en sus criterios de inclusión, ya que no considera pacientes que tomen cualquier otra medicación, sufran enfermedades sistémicas o presenten hábitos desfavorables como el bruxismo o el tabaquismo.

Más recientemente, el grupo de investigación de Deepa ³⁵ presentó un estudio con la mayor muestra hasta ese momento.

Una vez más, la tasa de fracaso en el grupo de tratados con ISRS es mayor que en el grupo control y destacan que esta diferencia se acentúa aún más en pacientes mayores de 50 años, lo que para ellos podría sugerir que el tiempo de tratamiento influye en la aparición de los fenómenos indeseables que afectan al metabolismo óseo. Sin embargo, este estudio, al igual que otros, incluye pacientes con otras patologías que podrían afectar a la integración de los implantes dentales como la diabetes o a pacientes con hábito tabáquico. Además, considera otros criterios de fracaso diferentes a los artículos anteriores, como por ejemplo el aflojamiento del tornillo protésico, que no parece directamente relacionado con alteraciones en el metabolismo óseo.

En este mismo año también se publicó una investigación de Altay y cols.³⁶ que vuelven a encontrar una mayor tasa de fracasos de implantes en el grupo estudiado, pero no obtienen resultados significativos. Por primera vez solo consideraron implantes cargados, alegando que así se vería el efecto de los fármacos en la integración primaria de los implantes. No obstante, esto contrastaría con las teorías iniciales que establecían que la carga protésica es, en definitiva, la que va a desencadenar el proceso de remodelado óseo, que también es el que se afectaría con mayor intensidad con el tratamiento con fármacos ISRS.

En el año 2019, el grupo de investigación de Carr³⁷ publicó un estudio retrospectivo de 20 años, realizado en un total de 5546 pacientes que recibieron al menos un primer implante osteointegrado. Gracias a una completa base de datos pudieron dividirlos en grupos en función del fármaco ISRS que tomaban y establecieron la relación de este tratamiento en el tiempo con respecto a la cirugía de colocación

de implante, pudiendo ser este de tres formas: previo al tratamiento, simultáneo o posterior a la finalización del tratamiento.

En sus resultados, han concluido que en el grupo que se encontraba bajo tratamiento farmacológico de forma previa a la colocación del implante, existe una relación significativa entre la medicación ISRS y un mayor riesgo de fracaso implantológico.

Esto en parte era así para aquellos pacientes que tomaban Sertralina, comparados con pacientes control sin ningún tipo de tratamiento y además con pacientes tratados con otro principio activo; y para aquellos que consumían al menos 2 fármacos ISRS en comparación con los controles.

Ante estos resultados fueron capaces de establecer la teoría, aún no basada en la evidencia, de que el efecto de este tipo de medicamentos sobre el metabolismo óseo, se produciría habitualmente a largo plazo.

Wu y colaboradores³⁸ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo para investigar la asociación entre los ISRS y el riesgo de fracaso en los implantes osteointegrados. El estudio incluyó un total de 916 implantes dentales en 490 pacientes (94 implantes estaban insertados en 51 pacientes que usaban ISRS), y se encontró que las tasas de fracaso eran del 4,6% para los no usuarios de ISRS y del 10,6% para los usuarios de ISRS. Estos autores concluyeron que la ingesta de ISRS se asoció con un mayor riesgo de fracaso a medio plazo de los implantes osteointegrados.

Altay³⁶ cree a través de sus estudios, que la evaluación del éxito en la osteointegración en presencia de la ingesta de ISRS podría determinarse objetivamente, excluyendo a los pacientes que perdieron implantes de una manera posterior en la fase de la carga protésica o, en otras palabras, evaluar exclusivamente la fase de osteointegración de los implantes, descartando aquellos casos, por ejemplo, en los que se haya llevado a cabo carga precoz o inmediata.

Por ello, como la supervivencia general y el éxito de los implantes dependen de varios factores, incluida la higiene bucal y los hábitos parafuncionales, solo se incluyó en el estudio de Mehmet a los

pacientes que perdieron los implantes debido a la falta de osteointegración.

Es necesario tener en cuenta ciertas limitaciones del presente estudio al interpretar sus hallazgos. Varios factores que podrían haber influido en el resultado, incluido el tipo, la dosis y la duración de la terapia con ISRS, no pudieron estudiarse en detalle debido a las limitaciones inherentes a la naturaleza retrospectiva del estudio. Sin embargo, creemos que sus hallazgos, obtenidos de una amplia muestra, pueden proporcionar una base para futuras investigaciones de los efectos de la ingesta de ISRS en la osteointegración de los implantes dentales. Además, creemos que se trata del primer estudio que analiza el proceso de osteointegración de manera exclusiva en pacientes que se encontraban bajo el tratamiento de ISRS.

1.5 FÁRMACOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Los ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) como grupo farmacológico ha desplazado, desde hace unos años, la utilización de los antidepresivos tricíclicos (ADT) como fármacos esenciales en el tratamiento del trastorno de angustia y el trastorno depresivo mayor.³⁹

Durante los últimos años, numerosos estudios clínicos y epidemiológicos, señalan que la depresión es un trastorno muy frecuente y en progresivo aumento. La relevancia de su frecuencia cobra un significado mayor si se tiene en cuenta que este trastorno genera una discapacidad funcional importante, superior incluso a la mayoría de las enfermedades crónicas

Los trastornos depresivos son uno de los motivos de consulta más frecuentes en Atención Primaria. En un estudio realizado por la OMS en centros de Atención Primaria de varios países se constató que hasta el 10% de los pacientes que acuden a consulta de Atención Primaria pueden padecer depresión.⁴⁰ Aunque las cifras de incidencia y prevalencia halladas en los diferentes estudios realizados varían en función de la muestra y de la metodología empleada, se estima que la

prevalencia anual de la depresión en la población general se sitúa entre el 4-6%. Extrapolando estos datos, el Comité para la prevención y tratamiento de la depresión estima que la tasa de prevalencia de depresión en España oscila entre 1.200.000 y 1.500.000, aproximadamente el 10% de los adultos.⁴¹

El conjunto de los procesos depresivos, son un problema importante en la clínica diaria de los centros de Atención Primaria. Además, la depresión es una de las principales cargas sanitarias como consecuencia del impacto social que provoca, del elevado precio del tratamiento, los altos niveles de ausentismo laboral, el alto índice de suicidios, las altas tasas de cronicidad que se estiman entre el 15% y el 20%⁴², y el incremento de la mortalidad debido a su asociación con enfermedades crónicas y terminales.

El protocolo del tratamiento de la depresión moderada y grave consiste en administrar fármacos antidepresivos a dosis plenas con una adecuada duración del mismo, terapia que se complementa cuando es posible con sesiones más o menos protocolizadas de psicoterapia. Resulta evidente, por tanto, que teniendo en cuenta el número de pacientes afectados por esta patología, debería existir un alto nivel de consumo de estos fármacos. Sin embargo, un estudio realizado en nuestro país sobre el consumo de antidepresivos a través de la receta oficial en el periodo 1985-1994 muestra que a pesar de que el consumo se triplicó en los últimos 10 años, éste se encuentra muy por debajo de lo que cabría esperar, dada la población heterogénea implicada en esta enfermedad⁴³.

En los últimos años, hemos asistido a un incremento progresivo del consumo de los ISRS respecto al resto de los antidepresivos. Este incremento se debe a que presentan una eficacia similar a la que nos ofrecen los antidepresivos tricíclicos sin algunos de sus inconvenientes, lo que mejora la adhesión al tratamiento.

El estudio de Baena⁴⁴ señala que es posible que los ISRS en la actualidad no hayan sustituido a los antidepresivos tricíclicos, sino que su extraordinario incremento se deba a una mayor capacidad diagnóstica del sistema sanitario de los trastornos depresivos leves y moderados, que anteriormente no recibían tratamiento, y que ahora

son tratados con fármacos ISRS considerados más seguros y con un perfil de efectos secundarios teóricamente mejor.

En muchas ocasiones también, las diferencias de consumo de principios activos entre las distintas áreas sanitarias se pueden justificar por la aplicación de diferentes técnicas comerciales ejercidas por los laboratorios, así como la influencia directa de los especialistas de referencia, ya que los sucesivos metaanálisis sobre los ensayos clínicos de estos productos muestran un nivel de eficacia similar.

El análisis de las prescripciones de estos fármacos, pone de manifiesto lo que está ocurriendo en la práctica clínica diaria, ya que se puede comprobar un progresivo incremento en la prescripción de los fármacos antidepresivos, con una mayor incidencia de las nuevas moléculas, no justificada por los datos existentes de manera objetiva en la bibliografía. Por otro lado, puede registrarse un porcentaje muy alto de individuos con tratamiento inferior a un mes.

Puede, por tanto, considerarse prioritario la realización de estudios que, de una manera objetiva, se adecuen a las indicaciones en el tratamiento antidepresivo y su efectividad clínica real. Con un estudio de metaanálisis serio podríamos conocer cuál es la auténtica razón del incremento de las prescripciones de los antidepresivos y la eficacia real del tratamiento farmacológico en los cuadros depresivos menores ⁴⁵.

Debido al perfil de efectos secundarios, aunque la fluvoxamina fue el primer fármaco del grupo comercializado, es el menos utilizado. Sertralina y Citalopram presentan el mayor crecimiento dentro del grupo, debido probablemente a su reciente introducción y a que presentan menos interacciones que el resto del grupo, por lo que pueden ser adecuados en pacientes polimedicados, como pueden ser las personas ancianas. La indicación de fluoxetina sigue creciendo, aunque ha sido desplazada en utilización por paroxetina, debido probablemente a su mayor efecto sedante y a su utilización en trastornos frecuentes como el ansioso depresivo y la fobia social. Paroxetina es el único ISRS indicado por la FDA en el tratamiento de cinco trastornos de ansiedad, además de la depresión ⁴⁶.

1.5.1 Últimos metaanálisis sobre la eficacia de estos medicamentos

Durante estos últimos años se han multiplicado los trabajos de investigación, editoriales, cartas al director y comunicaciones a congresos, en las que se ha polemizado sobre la auténtica eficacia de los fármacos antidepresivos. Uno de los últimos metaanálisis publicados, del grupo de investigación de Cipriani⁴⁷, recopila datos de 522 ensayos a doble ciego, con una muestra de 116.477 pacientes asignados al azar a placebo o a alguno de los 21 fármacos antidepresivos de segunda generación aprobados por las agencias reguladoras en Estados Unidos, Europa y Japón, así como otros fármacos de uso habitual. Los criterios diagnósticos de inclusión para participar en los ensayos eran pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, de acuerdo a las clasificaciones DSM y ICD y con gravedad de moderada a severa. Además, los autores tuvieron acceso a información adicional, de estudios pre y post comercialización de los fármacos, que no había sido publicada.

Eficacia y aceptabilidad eran las variables a estudiar. Se definió la *Eficacia* como la tasa de respuesta del número total de pacientes que experimentaban un descenso de al menos el 50% de la puntuación total según la escala estandarizada para la depresión (la *Hamilton Depression Rating Scale-HDRS-* u otra similar) en un período transcurrido entre la línea base y la octava semana. La *Aceptabilidad* se registró con la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento dentro de las primeras ocho semanas, sin importar la razón. Además, de forma secundaria se registraron: la tasa de remisión del trastorno depresivo, la puntuación final en la escala de depresión, y la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por efectos adversos.

El profesor Carmine Pariante, portavoz del *Real Colegio de Psiquiatras*, afirmó en declaraciones a *The Guardian*⁴⁸, que el análisis “finalmente cierra la controversia sobre los antidepresivos, mostrando claramente que estos fármacos funcionan elevando el estado de ánimo y ayudando a la mayoría de la gente con depresión”. Sin embargo, esta evidencia científica no parece sanjar la polémica

sobre el hegemónico modelo biomédico de tratamiento de la depresión, cuestionado durante años.

Joanna Moncrieff⁴⁹, psiquiatra británica, cuestiona la “evidencia” respecto a la eficacia de los psicofármacos en el tratamiento del trastorno por depresión. Autora de numerosos artículos y libros sobre el tema, se queja en su *blog* sobre el revuelo mediático que se ha generado en torno al metaanálisis del equipo de Cipriani y el peligro de que suponga un retroceso en las filosofías de tratamiento. Expone su preocupación porque, en el Reino Unido, las tasas de prescripción de antidepresivos se han doblado en la última década y, sin embargo, los medios de comunicación abogan acríticamente por extender aún más su uso, sustentados en estudios con resultados que no lo justifican.

Este último metaanálisis, en su opinión, repite los errores de estudios previos pues compara la respuesta entre los participantes, tomen antidepresivo o placebo, según puntuaciones de escalas de depresión, obteniendo resultados que pueden ser válidos a nivel estadístico, pero no clínicamente significativos. Un artículo del psiquiatra Irvin Kirsch^{50,51}, en 2014, remarca la diferencia entre significación estadística y significación clínica. La significación estadística “concierna a cuán fiable un efecto es, ¿es real o se debe sólo al azar? La significación estadística no dice nada sobre la magnitud del efecto. La significación clínica, por otro lado, tiene que ver con el tamaño de un efecto y si éste implicará alguna diferencia en la vida de una persona”.

Las pequeñas diferencias descritas entre los dos grupos de pacientes, para Moncrieff⁴⁹, se basan en los efectos, más o menos sutiles, producidos por los antidepresivos: sequedad de boca, mareos, náuseas, embotamiento afectivo. Los participantes podrían experimentar efecto placebo magnificado, al adivinar que pertenecen al grupo de tratamiento y están tomando el fármaco. Además, la autora remarca que los estudios suelen incluir a personas que ya tomaban psicofármacos y pueden sufrir síntomas de abstinencia si son asignados al grupo placebo, interpretando erróneamente estos

síntomas como señal de recaída, un sesgo fundamental en casi todos los ensayos con psicofármacos.

La limitación temporal de los ensayos clínicos en la investigación con fármacos antidepresivos, es otro de los puntos que remarca por su importancia. En la vida real, el tratamiento con antidepresivos se extiende varios meses o años, y hay muy pocos ensayos clínicos controlados que evalúen los efectos de este grupo de fármacos a largo plazo. Incide en los datos que señalan que la toma de antidepresivos puede empeorar el curso de la depresión, y cómo el incremento en la prescripción y consumo de estos fármacos ha venido aparejado, en las últimas décadas, de un aumento de pensionistas por discapacidad en el Reino Unido, debido a padecer depresión y otros trastornos relacionados.

Los efectos adversos de estos medicamentos, más o menos graves, incluyen: comportamientos agresivos y suicidas en jóvenes, síntomas de abstinencia prolongados, agitación, disfunción sexual y anormalidades fetales con algunos fármacos, en caso de embarazo. Los efectos adversos severos, aunque son raros, podrían ver aumentada su frecuencia como consecuencia del aumento en la prescripción de estos fármacos.

En la misma vía, respecto a la no aportación de información clínicamente relevante para la práctica clínica en las conclusiones del metaanálisis, se manifestaron los profesores de farmacología y medicina McCormack y Korownyk⁵² en el *British Medical Journal*. Explican que, para poner en contexto el significado de las *odds ratios* que el estudio utiliza como medida, tendríamos que conocer primero la proporción de pacientes que mejoran en el grupo placebo, y esa información no está registrada. Datos de respuesta tipo en otros estudios establecen que entre el 30 y 40% de los participantes del grupo placebo manifiestan remisión o mejora en ensayos con antidepresivos previos.

Una *odds ratio* de 1,6, según McCormack y Korownyk⁵, significa que entre el 10-12% de los participantes en el grupo de tratamiento, observaron mayor mejoría respecto al grupo placebo. Al relacionar las tasas absolutas de respuesta en el grupo placebo, (40%) y de

tratamiento (en torno al 50%: 10% de beneficio específico del tratamiento + 40% del placebo), la conclusión de los autores es que, tras un tratamiento con antidepresivo durante ocho semanas, de diez pacientes con depresión de moderada a severa, cinco (50%) reportarán mejorías, pero sólo en uno, la mejoría se podrá asociar al fármaco. Sobre la base de que aproximadamente el 80% de los pacientes que reportan mejorías no se puede atribuir al antidepresivo, se resalta la importancia de las dosis bajas al comienzo del tratamiento, reevaluar cuando se consigue una respuesta adecuada si es necesario continuar con el fármaco y lo inaceptable de los efectos adversos duraderos que provocan.

La magnitud del efecto del que informan Cipriani y sus colegas, según el blog neurocientífico *Neuroskeptic*⁵³, es similar o incluso más limitado que el reportado por el equipo de Kirsch en 2008. Por el contrario, este metaanálisis fue difundido como una prueba de la escasa eficacia de los antidepresivos en los medios de comunicación.

Neuroskeptic cita el metaanálisis de Cipriani como el más extenso de los que encontramos en la literatura, y destaca la clasificación de fármacos que aporta, en términos de tolerabilidad y eficacia, que puede ser de utilidad clínica. Por el contrario, reconoce las limitaciones de los ensayos implicados, acotando así la calidad del metaanálisis en función de los estudios que lo componen. Entre las limitaciones que inducen a tomar con reserva los resultados del estudio, cita la poca duración del tratamiento, y las dudas que plantea el desenmascaramiento de la pertenencia al grupo test o control, por los efectos secundarios de la pauta farmacológica. Su conclusión: “el nuevo artículo confirma lo que ya sabíamos sobre los antidepresivos, y los medios de comunicación confirman lo que ya sabíamos sobre los medios de comunicación”.

El tratamiento con fármacos antidepresivos puede ser eficaz en casos de depresión grave y su indicación, prestando especial atención a la farmacovigilancia, puede ayudar a ciertos pacientes. Son necesarios más datos sobre el alcance de los efectos y las limitaciones en el tratamiento sintomático de la depresión, para que clínicos y pacientes puedan, en conjunto, tomar decisiones informadas sobre la

pertinencia de su utilización. Aún quedan muchas preguntas por responder como la eficacia a largo plazo, el alcance de los efectos adversos, la posible dependencia farmacológica y los síntomas de abstinencia descritos por algunos pacientes. Más preguntas abiertas quedan respecto a la probable incidencia negativa de los antidepresivos en el curso de los síntomas de la depresión y el equilibrio entre riesgos y ventajas del tratamiento farmacológico, comparado con el abordaje psicoterapéutico.

1.6 SITUACIÓN DE LA SALUD MENTAL EN ESPAÑA Y CONSUMO DE PSICOFÁRMACOS

El informe de salud mental en España del año 2020, registra la prevalencia de los principales problemas de salud mental de la población y su consumo de psicofármacos. El trastorno de ansiedad es el problema de salud mental más frecuente de los reportados en atención primaria y, según los datos de las historias clínicas, el 6,7% de población lo padece, con una frecuencia relativamente estable en los adultos de 35 a 84 años.

El 4,1% de la población desarrolla trastorno depresivo y va aumentando con la edad. El trastorno del sueño es el síntoma más frecuente, y se manifiesta en el 5,4% de la población, siendo el triple más en mujeres (15,8%) que en hombres (5,1%) y también se incrementa con la edad. El 1,2% de la población padece alguna de las psicosis y, dentro de este grupo, la psicosis afectiva es la más frecuente, con prevalencia del 7,2%. El 3,2% de los mayores de 60 años sufre demencia.

Los trastornos de salud mental comparten particularidades: prevalecen en el sexo femenino en adulto y se relaciona con el gradiente social. Respecto al predominio en mujeres adultas destaca la anorexia nerviosa, 7 veces más frecuente en mujeres que en hombres, y el trastorno depresivo, el triple.

Respecto al gradiente social, que relaciona el aumento de la prevalencia del problema de salud con la disminución del nivel de renta, se manifiesta especialmente en las psicosis. En los niveles de

renta más bajos, la esquizofrenia es 12 veces más frecuente, los trastornos de la personalidad 11 veces más y los trastornos de somatización 7 veces más, en relación a los niveles de renta más altos.

De la población mayor de 40 años, el 34,3% de las mujeres y el 17,8% de los hombres ha comprado al menos una caja de hipnótico/sedante, ansiolítico o antidepresivo, en el año del estudio.

En términos cuantitativos, se dispensan 203,6 DHD (dosis diarias definidas por mil personas y día), cantidad que permite tratar al 20,4% de la población de 40 años y más con una dosis diaria estándar durante todo el año. Los más utilizados son: antidepresivos, 98,8 DHD (40,3 en mujeres y 52,8 en hombres), ansiolíticos (83,5 en mujeres y 43,4 en hombres) y los hipnóticos y sedantes (40,2 DHD, 52,2 en mujeres y 26,9 en hombres).

Se describe un patrón común en el consumo de psicofármacos: aumenta con la edad, predomina en las mujeres, se aprecia gradiente social, y la dispensación es mayor mientras menor es el municipio, independientemente de la edad de la población.

Agrupado por patologías específicas: en los pacientes con psicosis, de todas las edades, se dispensan 241,7 DHD de neurolépticos, más en hombres de bajo poder adquisitivo. En pacientes con psicosis afectiva, se dispensan 109,5 DHD de litio, y no hay diferencias significativas según la edad, el sexo o los niveles de renta. En el caso de las personas con demencia, tampoco hay diferencias por edad, sexo o nivel de renta, ni influye el tamaño de municipio y se dispensan 376,2 DHD de fármacos antidemencia. Los trastornos hiperkinéticos en menores de 25 años, más frecuentes en sexo masculino en el rango de 10 y 19 años y en niveles de renta más altos, consumen 214,0 DHD de psicoestimulantes ⁵⁴.

En este mismo informe⁵⁴ se analiza la depresión como una alteración principalmente afectiva del estado de ánimo que, además de los síntomas psicológicos, puede incluir síntomas físicos.

El conjunto de diagnósticos engloba las neurosis depresivas, la depresión reactiva, la mixta ansioso-depresiva y la depresión

puerperal/postnatal; siendo casi tres veces más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (58,5% vs 23,3%).

La diferencia entre mujeres y hombres se acentúa en los rangos de edad adulta y también se observa que la prevalencia aumenta con la edad y disminuye levemente en los pacientes más longevos. Se registra un 7,8% de incidencia en mujeres en el 2017, lo que representa un leve descenso desde el 11,4% registrado en 2015.

Este descenso también se registra en los datos de prevalencia, sin embargo, se revierte a una tendencia creciente en el 2020. Destaca la relevancia del gradiente social en la caracterización de la depresión, marcando una diferencia de 2,5 veces entre los niveles de renta más bajos y los más altos.

En cuanto al consumo de antidepresivos, se registran unos valores globales de dispensación de 98,8 DHD en la población mayor de 40 años. En el grupo de edad de entre 70-74 años, el consumo en mujeres casi triplica al consumo de antidepresivos en los hombres, siendo el grupo de mujeres de entre 80 y 84 años, el que concentra la mayor cifra de dispensación (alrededor de 250 DHD). Después de esta edad, el consumo global disminuye gradualmente, así como las diferencias por sexo. Es patente el gradiente social, mayor en las mujeres, de forma que se incrementan las DHD a medida que desciende el nivel de renta. Por último, mientras más pequeño es el tamaño del municipio mayor es la dispensación, sin estar ligado a la edad 54.

1.6.1 Consumo de psicofármacos en Galicia

La depresión es la epidemia silenciosa del siglo XXI en nuestra Comunidad Autónoma, y también así lo ha advertido la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los antidepresivos son los fármacos cuyo consumo más se incrementó en Galicia en los últimos diez años, solo superado por los medicamentos para aliviar las molestias del estómago, que son los que más crecen durante este periodo.

Uno de cada diez gallegos toma fármacos contra la depresión, más de 226.100 personas, un 50% más que hace cinco años. Pero

además hay otros 400.000 gallegos que necesitan tranquilizantes y somníferos, una cifra que también es mayor a la registrada en 2012 (un 23% más).

Galicia lidera en España el consumo de este tipo de psicofármacos. El 15% de la población gallega toma psicofármacos y medicamentos similares. Es el porcentaje más elevado de España, por encima de la media nacional que se sitúa en el 10%. Y, en el caso de los antidepresivos, ocupa el segundo lugar solo por detrás de Asturias. El porcentaje de personas que consumen estos psicotrópicos contra la depresión en Galicia es del 9,56%, el doble que en el resto de España (5,59%).

El mayor uso de los antidepresivos se explica por el aumento de la incidencia de trastornos del estado de ánimo, por la mayor detección diagnóstica por parte de los médicos de Atención Primaria, así como por la extensión de las indicaciones terapéuticas autorizadas para estos medicamentos. Pero además el incremento coincide con el periodo más duro de la crisis económica. La subida del paro y las dificultades económicas, según los expertos, son factores que influyen en un aumento de los casos de depresión. Y en Galicia tiene peso también el hecho de tener una población muy envejecida, puesto que hay una mayor prevalencia de estos trastornos en gente de avanzada edad que vive sola.

El envejecimiento explica también el hecho de que la comunidad gallega lidere, no solo el consumo de psicofármacos, sino también de otros medicamentos. Así, Galicia es la autonomía con más población que toma medicinas para la tensión arterial (el 22,4% de los ciudadanos gallegos), para el colesterol (20,48%) y para los problemas de estómago (21%). También está a la cabeza en consumo de medicamentos para la alergia (el 5% de la población). Además, es la tercera autonomía con más pacientes medicados para la diabetes y el reuma y la cuarta que toma más fármacos para el corazón.

Todos estos datos reflejan el hecho de que los porcentajes más elevados de mala salud percibida entre personas con morbilidad psiquiátrica se obtuvieron en Murcia (73.6 %) y en Galicia (72.2 %),

en comparación con la Comunidad de Madrid que es la que refleja mejores datos (56.4 %).

Resulta evidente que existe una estigmatización social relacionada con el padecimiento de problemas psiquiátricos, lo que en Galicia se traduce en una clara infrautilización de los servicios sanitarios, y por eso se estima que en Galicia la mitad de las personas con morbilidad psiquiátrica no han sido ni serán nunca diagnosticadas.

1.7 MECANISMO DE ACCIÓN DE ESTOS FÁRMACOS

Los ISRS no se prescriben habitualmente en los procesos depresivos menores – depresiones cuya evolución es menor a dos años de duración o en períodos intermitentes - o depresión mayor leve, pues según varias guías de consenso la relación riesgo – beneficio no está totalmente aclarada, y consideran que el efecto del tratamiento con ISRS es similar al placebo.⁵⁵

La inhibición de la recaptación de serotonina a nivel pre-sináptico es el principal mecanismo de acción, que genera un aumento en la neurotransmisión serotoninérgica y su prolongación en el tiempo. Esta disponibilidad del neurotransmisor aumentada activa a los receptores pre-sinápticos, post-sinápticos y somato-dendríticos, subtipos de receptores serotoninérgicos. Esta inhibición en la recaptación de serotonina es quizás el proceso bioquímico que puede explicar, de manera fidedigna, el incremento en los procesos de neurotransmisión.

Los ISRS generan su efecto antidepressivo de manera tardía, quizás vinculado a modulaciones más allá del mecanismo de acción de los receptores.

Los efectos ansiolíticos no siempre se producen de manera inmediata, más aún, los principales síntomas comienzan a desaparecer de una manera progresiva y en la mayoría de los casos de manera tardía.

Sus características farmacocinéticas tampoco difieren mucho de los antidepressivos con estructura farmacológica más convencional,

aunque desde el punto de vista sistémico tienen una menor capacidad de generar toxicidad cardíaca, un umbral más elevado de poder generar procesos convulsivos, lo que implica menores riesgos a la hora de poder desarrollar en los pacientes interacciones farmacológicas graves⁵⁶.

Aún no se comprende de una manera completa el mecanismo ansiolítico de los ISRS.

Existen distintos tipos de receptores serotoninérgicos con funciones fisiológicas diferentes; el más relacionado con el efecto antidepressivo de la serotonina es la 5-hidroxi-triptamina tipo 1 (5-HT-1), que también cumple una función ansiolítica y es la encargada de elevar la temperatura corporal; por su parte, el 5-HT-2 parecería mediar los aumentos de ansiedad, el insomnio, la reducción de la temperatura corporal y la disfunción sexual, entre otros, en tanto que los 5-HT-4 estarían asociados con la disminución del apetito, las náuseas y la motilidad intestinal.

Según la teoría fisiopatológica neuroquímica, el “modelo serotoninérgico” es el más aceptado para explicar el TA. Se han propuesto dos hipótesis acerca del papel de la disfunción serotoninérgica: por un lado, un déficit en la cantidad o actividad de 5-HT y, por otro, un exceso⁵⁷.

La hipótesis relacionada con el déficit sugiere que especialmente en ciertas regiones del cerebro como la región gris periacueductal, 5-HT ejerce un efecto de restricción sobre la conducta asociada con la ansiedad, por lo que su carencia favorecería la aparición del TA. En cambio, la teoría relacionada con el exceso sugiere que los pacientes con TA tendrían mayor cantidad del neurotransmisor o una hipersensibilidad en los receptores postsinápticos de 5-HT. De hecho, hoy sabemos que la acción ansiolítica de los ISRS está mediada por la desensibilización por disminución de los receptores.

Hay diversas pruebas de la participación de 5-HT en el origen de la ansiedad, por ejemplo, la técnica de depleción aguda de triptófano (DAT), que consiste en lograr la disminución sustancial en los niveles cerebrales de 5-HT, que se manifiesta por aumento de la frecuencia

respiratoria y disnea en los pacientes con TA y no en los controles de los pacientes sanos. El modelo neuroanatómico del TA, también llamado “circuito del miedo”, es un modelo funcional que podría complementar el serotoninérgico; sugiere que la amígdala cumple un papel central en la regulación del miedo condicionado, junto con el hipocampo, la corteza prefrontal medial y el núcleo dorsomediano del tálamo. Todo esto implica que, para comprender el mecanismo de acción de los ISRS en el TA, no sólo hay que contemplar los distintos receptores de 5-HT sino también las regiones cerebrales en que se encuentran.

1.8 COMPLICACIONES SISTÉMICAS DERIVADAS DE LA UTILIZACIÓN DE ESTOS FÁRMACOS

En un meta-análisis publicado en 1998 que incluía exclusivamente ensayos clínicos controlados, y que compara frecuencias de efectos adversos de ISRS y ADT, se destacaba que había más de siete efectos adversos inducidos en una proporción mayor estadísticamente significativa por ISRS que por ADT: anorexia, náuseas, diarrea, nerviosismo, insomnio, ansiedad y agitación.

Por otro lado, con la utilización de antidepresivos tricíclicos es más habitual la aparición de xerostomía de moderada intensidad, cuadros de vértigos no asociados a trastornos del equilibrio, incremento de la transpiración, episodios transitorios de falta de definición visual y congestión de vías respiratorias superiores.⁵⁸

Una de las razones que puede explicar el gran número de complicaciones asociadas al tratamiento con estos medicamentos es la gran difusión y utilización por la comunidad.

En el año 1987 la institución americana FDAS, después de un largo proceso de experimentación básica y de ensayos clínicos sobre pacientes, decidió establecer su utilización comercial, que rápidamente fue difundida por los médicos responsables de la atención sanitaria pública. En su prospecto se detallaban una gran cantidad de indicaciones y escasas complicaciones derivadas de su utilización, lo cual, a medio plazo, multiplicó el número de efectos adversos, que

tampoco fueron suficientemente conocidos por el estamento sanitario⁵⁹.

Esta circunstancia siempre debe ser tenida en cuenta por los profesionales de la sanidad, ya que las complicaciones, no siempre son proporcionales al número de pacientes y dosis prescritas, y la masificación del consumo de estos productos, dentro o fuera del circuito sanitario, han hecho aumentar de manera exponencial las complicaciones a medio y largo plazo, ya sean estas leves o graves.

La mayoría de los efectos adversos suelen ser compartidos por los diferentes ISRS y se pueden vincular a diferentes órganos y sistemas que esquematizamos de la siguiente forma:

1.8.1 Efectos adversos frecuentes a nivel sistémico

- **Gastrointestinal**

- Náuseas, diarrea, vómitos, disfagia, dispepsia, modificación de las percepciones sensoriales, xerostomía en función de la dosis, ulcus gástrico, modificaciones metabólicas.

- **Área Neuro-psiquiátrica**

- Modificaciones en el proceso del sueño, disminución del número de horas globales, alteraciones alimenticias, más frecuentemente procesos anoréxicos que bulímicos, procesos convulsivos, modificaciones del nivel de conciencia, pérdida de la memoria que suele afectar a la memoria a corto plazo, disociación en la capacidad de concentración y el proceso del pensamiento (despersonalización), ataques de pánico, síndrome serotoninérgico, comportamiento y pensamientos suicidas. Como más adelante analizaremos, la tendencia suicida de los pacientes es una de las complicaciones que en la actualidad aún no se ha podido esclarecer, siendo evidentemente la consideración más grave a nivel social y sanitario.

- **Urológico**
 - Alteraciones de la micción de mediana y gran intensidad.
- **Genital**
 - Disfunciones en el área sexual, unas de carácter funcional y otras psicológicas, derivadas del propio estado emocional de los pacientes.
- **Músculo esquelético**
 - Dolores articulares, contracturas musculares y fracturas espontáneas por la consiguiente afectación del metabolismo óseo.
- **Hematológica**
 - Pérdidas sanguíneas en el área genital, gastrorragias, y alteraciones en la forma y tamaño de los glóbulos blancos y rojos.
- **Hidroelectrolítico**
 - Alteraciones metabólicas de diversa intensidad vinculadas al sodio y al potasio.
- **Ocular**
 - Alteraciones en la visión y en la capacidad contráctil de la pupila.
- **Cardiovascular**
 - Episodios muy frecuentes de vasodilatación y vasoconstricción arterial, gran labilidad en las cifras de tensión arterial que, por otra parte, podrían también estar vinculadas a las alteraciones del equilibrio anteriormente descritas y modificaciones de carácter grave en el electrocardiograma de algunos pacientes.

- **Respiratorio**

- Dificultad respiratoria, irritación crónica en la porción superior de la faringe, cuadros de bloqueo respiratorio unidos a la dificultad de tragar, junto a procesos de fibrosis a nivel de ambos pulmones.

- **Reacciones de hipersensibilidad**

- Procesos de irritación en el área dermatológica, unidos a la aparición de enrojecimiento y procesos eruptivos cutáneos, intensas reacciones anafilácticas ligadas a vasodilataciones superficiales de moderada intensidad, llegando a desarrollar cuadros de edema de diferente intensidad. En estos pacientes no es infrecuente la aparición de procesos ligados a la fotosensibilidad.

- **Síntomas de retirada**

- En el momento de la disminución de la dosis habitual o la retirada del fármaco, se incrementan los trastornos ligados a la calidad del sueño, con un aumento exponencial de las pesadillas y acortamiento de las fases REM del sueño. En muchas ocasiones, aparecen cuadros de cansancio crónico, también de intensa agitación con movimientos incontrolados de las extremidades y cefaleas de difícil control farmacológico.

- **Otros**

- La pérdida del cabello está claramente asociada a la situación emocional, con un incremento del bruxismo nocturno, que exige la utilización de férulas de reposición mandibular.

Si tuviésemos que realizar una simplificación de todos los síntomas descritos hasta el momento, podríamos decir que a los pocos días de iniciado el tratamiento se produce una intensa xerostomía por alteración del metabolismo y función del las

glándulas salivales, modificaciones en el ámbito de la conducta alimenticia, vinculada también a los propios trastornos de la personalidad, modificaciones sustanciales en el proceso del sueño, agitación y alteración en la movilidad muscular y profundos trastornos en el área sexual, que no siempre siguen un patrón de evolución característica.

El comportamiento metabólico en estos pacientes es muy diferente y obedece no sólo a la evolución de la enfermedad, sino también a los mecanismos fisiológicos individuales. Así podemos comprobar cómo, en la mayoría de los pacientes, se produce inicialmente una pérdida sustancial de peso, habitualmente vinculada al incremento del metabolismo basal, pero a continuación se genera un incremento generalizado del peso, también asociado a una menor movilidad de los pacientes y a la reducción del proceso de agitación. Se recomienda administrar los ISRS con las comidas para minimizar efectos adversos. En el caso de los ISRS con un perfil sedante mayor, como paroxetina y fluvoxamina, la administración en horas nocturnas puede contribuir a disminuir sus efectos indeseables ⁵⁹.

1.9 EFECTOS COMPLEJOS O GRAVES A NIVEL SISTÉMICO

1.9.1 Disfunción en el área sexual

La disfunción sexual aparece en un rango del 30-83% y puede aparecer o no desde el comienzo del tratamiento. Desde la primera consulta se aconseja realizar una anamnesis lo más completa posible que incluya, por supuesto, un análisis del área emocional y sexual, ya que los pacientes con trastornos psiquiátricos sufren aproximadamente el doble de disfunción sexual que la población general. Los ISRS que causan un mayor grado de alteración de la función sexual son sertralina, citalopram, paroxetina, fluvoxamina y fluoxetina ⁶⁰.

1.9.2 Sangrado digestivo

Estos fármacos pueden generar profundas modificaciones en la forma, tamaño y función de las plaquetas. Este tipo de modificaciones suele ser proporcional al volumen del fármaco en sangre y al tiempo de ingesta del mismo, pudiendo establecer un incremento de estos procesos en pacientes que utilizan estos medicamentos de manera prolongada. Los cuadros de hemorragia espontánea pueden producirse a cualquier nivel sistémico, sin embargo, suelen debutar más habitualmente a nivel del estómago, vías digestivas superiores y también a nivel intestinal. Debido a ello, en muchas ocasiones, el diagnóstico de estos cuadros clínicos se retrasa, aumentando la gravedad de su evolución.

Estos medicamentos, tal como se puede comprender, también generan una reducción del nivel de serotonina en las plaquetas, tras sufrir una alteración del transportador que habitualmente se localiza a nivel de la superficie de la membrana celular. Todos estos cuadros son muy similares a los derivados de la administración de fármacos antiinflamatorios, en los cuales se incrementa el riesgo de pérdida sanguínea entre una y 3 veces más, y tiene efecto multiplicador cuando se asocia la ingesta de estos fármacos a un antiinflamatorio no esteroideo.⁶¹

1.9.3 Síndrome Serotoninérgico

Dentro de los efectos secundarios podemos destacar el SS, que se trata de un proceso reactivo, habitualmente mortal, derivado de la utilización simultánea de fármacos que incrementan la biodisponibilidad de serotonina, destacándose entre ellos los ISRS.

Este cuadro es la consecuencia de la activación simultánea y coordinada de varios receptores que se combinan desencadenando este cuadro clínico de extrema gravedad. En su génesis, podríamos destacar la aparición de amplias interacciones farmacológicas, mediadas por las características farmacodinámicas y la diversa cinética de todas estas sustancias.

Se han descrito procesos fisiológicos y metabólicos que podrían facilitar la aparición de este cuadro en los pacientes, entre ellos, las modificaciones en las cifras de tensión arterial, el incremento de los niveles de colesterol y como consecuencia de ello, síntomas precoces de arterioesclerosis y procesos degenerativos arteriales.

Entre los factores de riesgo para desarrollar el SS figuran los niveles séricos altos de proteína C y la tasa lenta de metabolismo del agente serotoninérgico, con una frecuencia aproximada en la población de un 7% de metabolizadores lentos, lo que otorga más susceptibilidad a la intoxicación.

La gravedad del cuadro es proporcional a la concentración del fármaco en sangre, la utilización de dosis elevadas y su administración por vía sistémica. Podemos señalar los siguientes síntomas clínicos:

- modificaciones en el ánimo, que pueden oscilar entre la ligera agitación hasta un estado comatoso.
- modificaciones en el sistema nervioso autónomo y en el equilibrio hidroelectrolítico, que generan graves cambios en la tensión arterial, así como alteraciones gástricas de mayor o menor intensidad, que se manifiestan inicialmente en forma de vómitos repetitivos.

Es importante señalar, tal como hemos reflejado, que se trata de un cuadro clínico de extrema gravedad y cuyo incremento se ha hecho patente a medida que se ha producido un aumento en la utilización de estos fármacos.

A pesar del retraso que habitualmente se produce en su diagnóstico, sabemos que hasta un 16 % de los pacientes que toman estos fármacos terminan por desarrollarlo. También hoy sabemos que los datos clínicos son la base de su diagnóstico, existiendo algunos datos analíticos que nos señalan un incremento en el número de leucocitos, modificaciones importantes de las enzimas hepáticas y, por último, cuadros compatibles con la acidosis del metabolismo. Entre los pacientes afectados hay un altísimo nivel de mortalidad o complicaciones que derivan en importantes secuelas.⁶²

1.9.4 Administración continuada o no controlada y riesgo de suicidio

En varios apartados de esta introducción, analizamos la vinculación existente entre el consumo de estos fármacos y su capacidad potencial de inducir acciones suicidas. Se trata de un tema extraordinariamente polémico, porque desde el punto de vista moral y ético, se establece una relación entre la capacidad terapéutica de esta sustancia y el posible riesgo derivado de su utilización, especialmente en jóvenes.

Es verdad que los estudios hasta ahora realizados no han tenido en cuenta, de una manera transversal, los factores de carácter social, biológicos y psíquicos que pueden influir en una determinada conducta suicida para identificarlos de manera aislada al consumo del fármaco.⁶³

Las pautas de recomendación para iniciar el tratamiento en la población general y especialmente en los jóvenes, comprenden: utilización de una dosis adaptada y planificar controles cada semana durante el primer mes y medio. Evitar el aislamiento de los pacientes y mantener contacto a través de redes sociales con ellos, instruyendo a sus familiares sobre los datos clínicos de alarma que nos pueden sugerir el inicio de las tendencias suicidas. Controlar de manera exhaustiva el consumo de drogas y asociaciones con otros fármacos que puedan interferir o potenciar los efectos secundarios del fármaco principal.

En las fases agudas o en la exacerbación de las tendencias suicidas, siempre se debe recomendar el ingreso del paciente en una unidad psiquiátrica hospitalaria, controlando especialmente las primeras 12 horas tras el ingreso.

Como antes mencioné, no existe unanimidad sobre el efecto de los ISRS y su relación con las tendencias suicidas. Revisando este aspecto la literatura, encontramos un meta-análisis del 2005 que analizando los datos de las compañías farmacéuticas no encontró ninguna evidencia de que los ISRS aumentaran el riesgo de suicidio, sin embargo, no se deben excluir en todos los pacientes este tipo de complicaciones. Tampoco entre los pacientes adultos de alto riesgo, el

tratamiento farmacológico antidepresivo parece estar relacionado con los intentos de suicidio y la muerte.⁶⁴

Una revisión realizada en el año 2005 observó que los intentos de suicidio se incrementan en los pacientes que usan los ISRS en comparación con el placebo y en comparación con otras intervenciones terapéuticas distintas a los antidepresivos tricíclicos.⁶⁵ No se detectó ninguna diferencia en el riesgo de intento de suicidio entre los ISRS con los antidepresivos tricíclicos.⁶⁸ Por otro lado, otro meta-análisis de 2006 sugiere que el uso generalizado de los antidepresivos en la nueva "era de los ISRS", parece haber dado lugar a una disminución altamente significativa en las tasas de suicidio en la mayoría de los países con tasas altas de suicidio. El descenso es particularmente notable en las mujeres que, en comparación con los hombres, buscan más ayuda terapéutica para la depresión. Estudios posteriores sobre este mismo tema realizados en Estados Unidos, con muestras de pacientes mucho más grandes, han puesto de manifiesto un efecto protector de los antidepresivos contra el suicidio.⁶⁶

Por el contrario, un meta-análisis realizado en el año 2006⁶⁷ de ensayos controlados aleatorios, sugiere que los ISRS aumentan la ideación suicida en comparación con el placebo. Sin embargo, los estudios observacionales sugieren que los ISRS no aumentaron el riesgo de suicidio más que los antidepresivos más antiguos. Los investigadores indicaron que, si los ISRS aumentan el riesgo de suicidio en algunos pacientes, el número de muertes adicionales es muy pequeña, porque los estudios clínicos han podido evidenciar que la mortalidad por suicidio ha disminuido (o al menos no se ha incrementado) con el incremento en la utilización de ISRS.

Por último, otro meta-análisis adicional planificado por la FDA en el 2006, encontró un efecto de los ISRS relacionado con la edad. Entre los adultos menores de 25 años, los resultados indicaron que había un mayor riesgo de comportamiento suicida. En los adultos entre 25 y 64 años, no existen resultados significativos respecto a la conducta suicida, ni tampoco un efecto preventivo frente a este tipo de conductas; mientras que, en los adultos mayores de 64 años, los ISRS parecen reducir el riesgo de comportamiento suicida.⁶⁸

1.9.5 Reacciones de hostilidad

En los centros sanitarios existe una cierta preocupación sobre la posible relación entre el consumo de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y la aparición de reacciones de hostilidad en algunos pacientes.

La elevada frecuencia de uso de estos fármacos y las implicaciones legales conferirían una mayor relevancia a este problema. Es necesario destacar la falta de uniformidad de la información al abordar este tipo de reacciones ya que, en la literatura científica, se utilizan diversos términos tales como agresión, hostilidad o impulsividad, que abarcan desde la autoagresión (ideación o comportamiento suicida), hasta la violencia frente a terceras personas. Los distintos organismos reguladores han publicado advertencias sobre los efectos adversos de estos fármacos en el comportamiento.

La Agencia de Salud de Canadá⁶⁹ incluso plantea que puede producirse una activación del comportamiento hostil inducida por el tratamiento antidepresivo en individuos susceptibles. Este riesgo es más alto al inicio del tratamiento, coincidiendo con un cambio de dosis o durante la retirada del mismo. Sin embargo, no puede desdeñarse la influencia de la enfermedad de base del paciente como una posible causa de la alteración del comportamiento.

Una revisión de los datos disponibles de ensayos clínicos con paroxetina y sertralina, de estudios de farmacovigilancia sobre paroxetina y fluoxetina, así como una serie de casos médico-legales, apuntan a que existe una relación entre estos antidepresivos y comportamientos violentos tanto en niños como en adultos. Quizás el caso más difundido por la prensa fue el de un ciudadano norteamericano que, en 1989, mató a tiros a 8 personas e hirió a otras 12 antes de suicidarse, después de 4 meses de tratamiento con fluoxetina⁷⁰.

Esto desembocó en acciones legales contra el laboratorio farmacéutico fabricante y en la difusión de gran cantidad de

documentación de varias compañías farmacéuticas sobre posibles alteraciones del comportamiento inducidas por estos fármacos.

En España, en la Ficha Técnica de la fluoxetina, entre las posibles reacciones adversas se citan “alteraciones del sueño, euforia, inquietud psicomotora/ acatisia, alucinaciones, reacciones maníacas, confusión, agitación, ansiedad, dificultad para la concentración y el proceso de pensamiento –despersonalización–, ataques de pánico, comportamientos y pensamientos suicidas”. Más aún, en estudios con paroxetina se ha mostrado una mayor frecuencia de aparición de actitudes hostiles en niños y adolescentes tratados con el antidepresivo en comparación con los del grupo placebo. El resultado se repitió con voluntarios sanos, aunque no alcanzó significación estadística.

En otros ensayos clínicos en niños, realizados con sertralina y venlafaxina, la hostilidad fue la causa más común de interrupción del tratamiento. Así las cosas, las distintas agencias reguladoras (EMEA en Europa, FDA en Estados Unidos) han planteado restricciones sobre el uso de estos fármacos. En 2006 la EMEA autorizó únicamente a la fluoxetina para el tratamiento de la depresión moderada a severa, refractaria a psicoterapia, en adolescentes y niños mayores de 8 años, al ser la única que ha demostrado una eficacia moderada frente a placebo, aunque se recomienda un seguimiento muy estrecho de los pacientes. El resto de antidepresivos ISRS no estaría indicado por el incremento en el riesgo del comportamiento hostil-agresivo y suicida.

1.10 ¿CÓMO DISMINUIR DE UNA MANERA EFECTIVA LOS EFECTOS ADVERSOS A NIVEL SISTÉMICO?

Parece lógico establecer una normativa que disminuya de una forma predecible los efectos secundarios de estos fármacos y por ello, debemos: *“utilizar los ISRS sólo cuando sean estrictamente necesarios”*, y aunque parezca una afirmación muy simple, desde el punto de vista sanitario sigue siendo una afirmación que justifica que los sanitarios solo debemos de recurrir a la administración de estas sustancias cuando consideremos, de manera objetiva, que los efectos

secundarios no tienen una repercusión sistémica superior a los posibles beneficios terapéuticos.

Si somos objetivos, al analizar los ensayos clínicos disponibles, no podemos afirmar que la utilización de estos fármacos en aquellos pacientes con cuadros leves de depresión, superen las complicaciones derivadas de su utilización.

Uno de los principios que nos traslada la medicina basada en la evidencia es que la terapia debe iniciarse especialmente en pacientes con cuadros de depresión grave o también, en aquellos casos en los que la terapia antidepressiva inicial o la psicoterapia se han revelado como altamente ineficaces.

Otro factor que es necesario contemplar y que se produce de manera habitual es la interrupción o disminución de la dosis en el tratamiento, decisión que habitualmente toman los pacientes una vez que han aparecido los primeros efectos secundarios, o bien tras leer determinadas informaciones no siempre bien orientadas y localizadas de manera ocasional o intencional en internet.

En un estudio realizado en Israel⁷¹, se realizó una encuesta a médicos con el objetivo de conocer el tipo de información que aportaban a sus pacientes antes de la administración de este tipo de fármacos. Pudieron concluir que las comunicaciones que se proporcionaban al inicio del tratamiento eran claramente insuficientes, con escasas instrucciones funcionales y con mínimas referencias a los posibles efectos secundarios de la medicación.

Resulta evidente que, debido a las características anímicas y personales de estos pacientes, en muchas ocasiones la relación Médico – paciente es compleja y por ello, ampliar claramente la información de los efectos adversos puede provocar en el enfermo un claro rechazo de la medicación.

1.11 DIVERGENCIAS CLÍNICAS, SOCIALES Y CIENTÍFICAS POR LA UTILIZACIÓN CONTINUADA DE LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y PROPUESTAS EN LA MEJORA DE LA INFORMACIÓN A PACIENTES Y USUARIOS.

Resulta evidente que, en momento de escribir la introducción de esta Tesis Doctoral, no tenemos datos científicos evidentes que nos permitan relacionar el consumo de inhibidores selectivos de la serotonina con el incremento de las tendencias suicidas⁷².

Tal afirmación se puede corroborar en los estudios poblacionales, longitudinales y transversales, en los que las tasas de suicidio -en prácticamente cualquier grupo de edad parecen descender conforme se incrementa la prescripción de antidepresivos, incluidos los ISRS⁷³.

Pero las políticas de difusión parcial y sesgada de los ensayos clínicos, el manejo abusivo de sus datos y análisis (tipos de pacientes seleccionados, definiciones operativas que clasifican los comportamientos de autoagresión como «labilidad emocional», análisis que excluyen los abandonos por efectos adversos, etc.) y lo que puede deducirse de los resultados de los ensayos disponibles en población pediátrica, convierten en razonables las alertas sobre su uso en menores de edad (y probablemente se debería ser cuidadoso en sus indicaciones en adultos, vigilando estrictamente los comportamientos de los pacientes y evitando su empleo en casos leves, donde los beneficios esperados podrían ser menores)⁷⁴.

Tampoco podemos olvidar que gran parte de las críticas a los ISRS proviene de círculos relacionados con los demandantes de indemnizaciones, que también tienen un claro conflicto de intereses, y que algunas medidas adoptadas por gobiernos o fiscalías parecen obedecer, al menos en oportunidad y formas, a intereses políticos. En resumen, los ISRS se acompañan de demasiado ruido, demasiados intereses y demasiada confusión (en buena parte, generada por sus fabricantes) para poder ver con claridad el interés primario: sus beneficios y riesgos para todos sus pacientes.

De hecho, se trata de fármacos que tienen una gran carga simbólica y atávica en el inconsciente colectivo de la sociedad y que,

por tanto, cualquier información desfavorable sobre sus supuestos efectos secundarios, tiene una enorme repercusión sobre los pacientes, a través de los medios de comunicación.

Por lo que respecta a nuestro país, lo más sorprendente es que ninguno de los sectores implicados ha desempeñado el papel que pacientes y ciudadanos esperarían de ellos. Así, la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios – AEMPS - parece confiar en que la seguridad de los medicamentos deriva de los contenidos de la ficha técnica (no del uso real del medicamento) y consideró en su día innecesario -a diferencia de las agencias de medicamentos de otros países- alertar a los médicos de las nuevas informaciones sobre seguridad de los ISRS hasta que se pronunció la EMEA. Formalmente, y ya que nunca aprobó la indicación pediátrica, no tenía por qué informar; pero este respeto a la formalidad burocrática olvidaba la seguridad de los miles de niños y adolescentes sujetos a tratamientos con estos fármacos. Las direcciones generales de farmacia de las comunidades autónomas, también podían haber difundido las nuevas informaciones sobre seguridad, y por lo tanto informar directamente a sus mayores prescriptores junto a los psiquiatras, los Médicos de atención primaria, información que en nuestra Comunidad Autónoma nunca ha sido facilitada por el SERGAS.

Los fabricantes y empresas encargadas de la distribución de estos fármacos, probablemente para no dañar la imagen de sus respectivos productos en adultos, también evitaron dar información a pediatras y psiquiatras sobre los riesgos de los ISRS en niños y adolescentes. Formalmente, y dado que en España no estaba autorizada la indicación en menores, no tenían por qué hablar del tema (aunque en otros países, también sin indicación pediátrica autorizada, sí lo hicieron). También olvidaron a los pacientes en tratamiento. Obviamente, algunos psiquiatras (y pediatras, aun con todos los problemas de la prescripción derivada) han estado prescribiendo ISRS a expensas de las indicaciones autorizadas y con los riesgos descritos. Tienen la excusa de que la AEMPS, las Direcciones Generales de Farmacia y los fabricantes no les informaron expresamente de la falta de eficacia y de seguridad de los ISRS. Pero también tienen la

obligación de estar informados en beneficio de sus pacientes, especialmente cuando se prescribe un medicamento al margen de sus indicaciones autorizadas.

Por lo tanto, por lo que respecta al tratamiento con ISRS en el sistema sanitario de Galicia, no sólo tenemos un problema de gasto farmacéutico, sino también de calidad y seguridad de la prescripción; todo esto hace visibles las debilidades de nuestras instituciones para enfrentar los problemas de seguridad de los medicamentos, y nos orienta hacia la necesidad de cambios importantes, que deberían ir orientados y centrados en los siguientes aspectos:

1. El objetivo primordial debería ser la mejora sanitaria y de la calidad de vida de los pacientes antes que las instituciones, los profesionales, la industria o los propios medicamentos. Esto implica que los indicadores, los análisis, los sistemas de información para la gestión y las actuaciones operativas deben tener como prioridad la efectividad y la seguridad de los tratamientos en los diferentes grupos de población.

2. Ayudar a los médicos a prescribir mejor y de manera más prudente y eficaz. Esto implica mejorar la formación y la información, pero también la utilización de las nuevas tecnologías de la información para ofrecer ayuda (alertas, interacciones, efectos adversos, retroinformación sobre la propia práctica, etc.) en el momento mismo de la prescripción. En este campo, la necesidad de un plan de inversiones en infraestructuras de información sanitaria, debería ser una prioridad, sin entrar a valorar la rentabilidad de estas acciones sino su eficacia sanitaria.

3. Aportar toda la información posible a los pacientes y especialmente a su entorno -y en un lenguaje que puedan entender- de las indicaciones, las contraindicaciones y los efectos adversos de los tratamientos. Se hace difícil pensar que el problema con los ISRS en pediatría existiera si los padres hubieran visto en el prospecto un recuadro del tipo cajetilla de tabaco que dijera «este medicamento no está autorizado en niños y adolescentes, no mejora la depresión en este grupo de edad e incrementa el riesgo de comportamientos potencialmente suicidas».

4. Desarrollar mecanismos, fundamentalmente de transparencia, para que la industria farmacéutica prime la eficacia y la seguridad de los pacientes sobre sus -perfectamente legítimos- intereses económicos.

De una u otra forma, a las organizaciones sanitarias hay que valorarlas por diagnosticar y tratar adecuadamente a sus pacientes, por obtener los mejores resultados para éstos y por evitarles riesgos innecesarios. Esto implica que las organizaciones sanitarias deben construir un conjunto de normas, incentivos y desincentivos, cultura y comportamientos para conseguir estos objetivos.

De igual manera, los prospectos deberían incorporar de una forma nítida y fiable todas las posibles complicaciones derivadas de la utilización de estos medicamentos, y de hecho, con respecto al tema que nos ocupa, aunque aún no tengamos certezas absolutas de la relación directa entre el consumo de estos fármacos y el incremento del fracaso en el proceso de osteointegración, si deberían alertar, tal como hacemos con los bisfosfonatos, que su utilización crónica o incontrolada podría aumentar las complicaciones y fracasos en el tratamiento con implantes osteointegrados.

1.12 DEPRESIÓN, ANTIDEPRESIVOS Y DENSIDAD ÓSEA MINERAL

Distintos trabajos han demostrado que los pacientes deprimidos poseían una disminución significativa de la densidad de masa ósea (DMO) en relación con los no deprimidos ⁷⁵

Uno de los primeros trabajos que evaluó el riesgo de fractura asociado al uso de antidepresivos fue publicado en 1998⁷⁶. En este estudio se destacaba que los ISRS provocaban fractura de cadera, al menos, con la misma frecuencia que los antidepresivos tricíclicos, si bien se consideraban con un perfil de efectos adversos mucho más seguro.

En trabajos posteriores esta asociación fue confirmada, y se pudo detectar que tanto los antidepresivos tricíclicos como la fluoxetina (el ISRS más usado en los trabajos de investigación) aumentaban el riesgo de fractura de cadera en los primeros 15 días de su

administración, siendo que en el caso del ISRS, ello no disminuía con el transcurso del tratamiento⁷⁷.

En el 2007, se publicaron 2 trabajos que analizaban el efecto de los ISRS sobre la densidad ósea y el riesgo de fracturas en mujeres y hombres en edad geriátrica, y observaron que los ISRS aumentaban el riesgo de fracturas al doble en comparación con controles, y objetivaron que el efecto era dosis dependiente. Asimismo, precisaron que el uso habitual de ISRS estaba asociado a disminución de la densidad ósea y que el riesgo de fractura por fragilidad ósea con los ISRS era similar al que se producía con la utilización continua de glucocorticoides.⁷⁸

En todo este proceso, la descripción de receptores y transportadores de serotonina en osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y fibroblastos del periostio – población que contiene las células precursoras de osteoblastos – determinó su influencia decisiva en la modificación del metabolismo óseo.

La actividad de las células óseas es regulada por distintos factores: humorales (hormona paratiroidea, 1.25-dihidroxitamina-D, estrógenos, calcitonina); locales (factores de crecimiento dependientes de insulina, factor de necrosis α , prostaglandinas, factor de diferenciación osteoclástica, entre otros), y algunos neurotransmisores (péptido intestinal vasoactivo, transportador de glutamato/aspartato y transportador de serotonina); los que estarían relacionados con el metabolismo óseo.⁷⁹

Los osteoblastos y osteocitos expresan un sistema de transporte de serotonina con mecanismos para responder y regular su recaptación. Ésta regula la actividad de la prostaglandina E2 en osteocitos e induce la proliferación de osteoblastos y la diferenciación de osteoclastos en estudios in vitro.

En las células maduras, el receptor de serotonina 5HT2B actúa de forma autocrina en la diferenciación osteogénica.

Las investigaciones sobre señalización neurohormonal en el tejido óseo son un área en continua renovación y revisión, pero los

efectos de los transportadores de serotonina óseos no están aclarados completamente.

Un mecanismo para explicar la asociación entre ISRS y disminución de la densidad ósea (con o sin fracturas), es la reducción de la actividad de osteoblastos como resultado de la inhibición de su transportador. Alternativamente, la reducción de la tasa de remodelación ósea (actividad osteoclasto/osteoblasto) conduce a una disminución de la formación ósea por osteoblastos, la cual se posibilita por los efectos negativos de los ISRS sobre la diferenciación de los osteoclastos⁷⁹.

Otro mecanismo alternativo, complementario y que se produce de manera sinérgica, es la asociación entre la disminución de la DMO y la depresión per se, o las comorbilidades de dicha enfermedad como el uso de tabaco, alcohol, pérdida de peso, menor actividad física.

Además, se suman a ello efectos indirectos sobre el hueso, secundarios a alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que determinan alteraciones del metabolismo del cortisol y el “up regulation” de citoquinas proinflamatorias (interleukina 6 -IL 6- y factor de necrosis tumoral α -TNF α -).

Los efectos de los ISRS en el hueso, alteraciones en su densidad o arquitectura, han sido investigados solamente en ratas tratadas con fluoxetina⁸⁰.

Dicho ISRS redujo significativamente las trabéculas óseas. In vitro se determinó que la fluoxetina inhibe la formación de osteoblastos y reduce la diferenciación de osteoclastos; estos hallazgos sugieren que la reducción en la actividad de osteoblastos o de la tasa de remodelación debida a la inhibición del transportador de serotonina, sería el mecanismo por el cual los ISRS influyen en la densidad ósea. La fluoxetina se asoció con mayor incidencia de fracturas de fémur en comparación con la paroxetina durante las dos primeras semanas de tratamiento, y el incremento de fracturas debidas a fluoxetina fue mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento, pero se mantuvo en las semanas posteriores.

1.12.1 Efecto de la crisis COVID sobre el consumo de psicofármacos y su efecto colateral en los procesos de osteointegración

Hasta el 10 de octubre de 2021 en España se habían confirmado 3.604.799 casos de COVID-19 y 87.931 fallecimientos COVID-19 - Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University - aunque las cifras de muertos ascenderían a 124.449 según estimaciones de la Universidad de Washington⁸¹. La pandemia, como fenómeno biopsicosocial, afectó a todas las clases sociales y a todos los continentes, pero no ha resultado «socialmente igualitaria».

Los grupos empobrecidos (social y emocionalmente), los ancianos institucionalizados y el *precarizado* de nuestras sociedades, están pagando la mayor parte de las consecuencias, tanto emocionales y socioeconómicas, como de morbilidad y mortalidad.

El confinamiento domiciliario y el distanciamiento físico y social interrumpen los procesos relacionales, fundamento de la salud mental: disponibilidad de apoyo social, interacción cotidiana y habilidades de afrontamiento. Por eso, están asociados con niveles más altos de malestar psíquico e incluso de trastornos (por ansiedad excesiva, depresión, insomnio y síndrome de estrés postraumático), a pesar de los efectos protectores de los recursos sociales disponibles⁸². El impacto de la pandemia no ha sido igual en los hombres que en las mujeres, ni a nivel clínico, ni epidemiológico o socioeconómico. Las mujeres han estado más expuestas a riesgo de infección, por su mayor presencia en profesiones y espacios de atención en primera línea y servicios esenciales: sanidad, servicios sociales, cuidados formales e informales, alimentación, comercio y limpieza. Además, tienen un papel central en las tareas y cuidados domésticos y sufren en mayor medida situaciones de precariedad y pobreza. La violencia contra las mujeres y los niños, y otros tipos de violencia en el hogar, han aumentado durante la pandemia.

Tras la pandemia, en los grupos de población con altas tasas de infección y mortalidad, en las familias con ingresos familiares más bajos y en el precariado, probablemente aparecerá una alta incidencia

de alteraciones emocionales, que son ya visibles en las alteraciones relacionales de algunos grupos sociales. En estas situaciones de crisis social y política, es fácil atribuir todo el sufrimiento emocional a «trastornos mentales» o, peor aún, a la «enfermedad mental», contribuyendo a la medicalización y psiquiatrización de la población.

Con este enfoque se corre el riesgo de fomentar una «epidemia de salud mental», diagnosticándose como depresión o «crisis de ansiedad» manifestaciones emocionales y sociales relacionadas con situaciones socioeconómicas graves, que remitirían si estas se resolviesen. De esa supuesta «epidemia de trastornos mentales», el único «resultado» sería el aumento del consumo de psicofármacos que, además, detraen recursos para las actividades comunitarias de cuidados, y eso, en un país como el nuestro, que ya es de los mayores consumidores de psicofármacos del mundo. No son medidas de salud mental, y menos aún, medidas psiquiátrico-farmacológicas, las prioritarias para el bienestar emocional de la población durante una crisis, sino medidas sociales y psicosociales ⁸³.

Es por tanto previsible un incremento exponencial en el consumo de psicofármacos en la población. Una buena parte de este aumento tendrá un carácter temporal y se reducirá una vez que se estabilicen las condiciones económicas y sociales que lo han provocado, pero otro incremento tendrá carácter crónico y casi perpetuo, lo que claramente tendrá una notable influencia en todos aquellos pacientes que pensaban iniciar un tratamiento con implantes osteointegrados.

Aunque en este momento no tenemos datos que puedan avalar la siguiente afirmación, pensamos que las interferencias sobre el proceso de osteointegración de los implantes serán más evidentes en aquellos pacientes que toman de manera prolongada este tipo de tratamientos o bien los que se auto medicarán a partir de este momento.

A la espera de disponer de los datos procedentes de la facturación de recetas de los últimos meses, ya han aparecido algunos estudios que apuntan a un incremento de su consumo. El grupo de investigación Salas-Nicás⁸⁴ realizaron, entre el 29 de abril y el 28 de mayo de 2020, una encuesta online entre personas asalariadas residentes en España que a fecha 14 de marzo de 2020 tenían un

trabajo, con una muestra final de 20.328 participantes. Entre las variables estudiadas incluyeron preguntas sobre consumo de fármacos de la Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES) del Plan Nacional de Drogas. Observan que más de uno/a de cada cinco (21,5%) participantes habrían consumido “tranquilizantes/sedantes o somníferos” durante el último mes. De éstos, más de la mitad (12%) eran nuevos consumidores, mientras que de los que ya consumían antes del inicio de la pandemia, uno de cada tres aumentó la dosis o cambió a un fármaco “más fuerte”. El consumo total fue superior en mujeres (27,4% frente a 15,9% en hombres), así como el porcentaje de nuevas consumidoras (15,4% frente a 8,8%).

2 JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS

2.1 JUSTIFICACIÓN

Los índices de fracaso en implantología oral están aumentando de manera exponencial, entre otros factores, por el incremento que ha experimentado su utilización en la práctica clínica diaria, - y que en nuestro país, según la última referencia del Consejo General de Dentistas en 2021 se aproximaría a los 1.4 millones de implantes colocados por año -. También, entre otras causas, este aumento en el número de fracasos podría ser atribuido a la falta de formación y experiencia de los profesionales, el error en la indicación y planificación del tratamiento y en el conjunto de complicaciones derivadas de la rehabilitación protésica.

Todos esos factores pueden ser habitualmente previstos y controlados por el profesional de la Odontología en el proceso de diagnóstico y planificación, sin embargo, una buena parte del incremento de estos fracasos y complicaciones, pudieran ser derivados del aumento en la esperanza de vida, que determina la aparición en las consultas de un nuevo tipo de paciente – *los nuevos abuelos* – que poseen ciertas características comunes: en primer lugar algunas posibilidades económicas, altas exigencias estéticas y funcionales, edad media o avanzada, múltiples problemas sistémicos y encontrarse polimedcados en la mayor parte de los casos con fármacos que interfieren o pueden modificar, el proceso de osteointegración.

Por otra parte, los estudios reflejan como este grupo de pacientes es en el que se concentran con mayor frecuencia el mayor número de alteraciones psiquiátricas, procesos degenerativos, y trastornos de la personalidad, que muchos autores establecen entre el 60% y el 80 %, consumen de manera crónica una gran cantidad de fármacos que no solo actúan modificando el metabolismo óseo, sino que presentan

interacciones con fármacos que este sector de la población toma de manera habitual como son los anticoagulantes y los antiinflamatorios.

Además, las personas de edad avanzada suelen tener ciertos niveles de dificultad al realizar la higiene oral diaria, especialmente cuando se trata de prótesis complejas como las prótesis híbridas o sobre dentaduras, o bien no pueden acudir con regularidad a la clínica de Odontología, por la complejidad del desplazamiento o por la necesidad de contar con la ayuda de un familiar o cuidador, para realizar el mantenimiento obligado mensual o anual, en este tipo de prótesis.

Lógicamente, existe también una justificación social y profesional en este trabajo, ya que el fracaso de un tratamiento de implantes osteointegrados tiene un conjunto de consecuencias indeseables. En primer lugar, las consecuencias estéticas y funcionales que supone la pérdida de los dientes en el ser humano y su repercusión psicológica aumentando la sensación de depresión y estrés.

En segundo lugar, la pérdida económica que supone el coste de una nueva rehabilitación de la boca, unida a la pérdida de horas de trabajo, ya que en muchas ocasiones los pacientes deben solicitar a su médico de familia, una baja prolongada en su puesto de trabajo, especialmente en aquellas profesiones en las que se interactúa con el público.

Por último, y a pesar de que en nuestra profesión se establece el principio de la utilización de los medios adecuados y protocolizados y no de resultados, la publicidad engañosa y la presión de las multidentales del sector, han transmitido la falsa información de que las técnicas de implantología oral son eficaces en todos los casos y, por tanto, no se contempla por parte del paciente el fracaso sistémico o local, como una consecuencia inherente al propio tratamiento implantológico.

Otra de las justificaciones clave que hemos considerado en este estudio, es el hecho de que como consecuencia de la pandemia generada por el COVID 19, se ha incrementado la necesidad de asistencia psicológica y psiquiátrica y al tiempo se ha incrementado

exponencialmente la venta de los fármacos necesarios para el tratamiento de estas patologías.

Según la Federación empresarial de Farmacias Europeas – FEFE – durante este último año se ha incrementado casi un 5% la venta de antidepresivos, antipsicóticos, hipnóticos y tranquilizantes, venta que no solo se ha registrado en las oficinas de Farmacia, sino que además hay constancia de un volumen de venta similar de carácter fraudulento a través de internet.

Se está produciendo en la población un circuito de retroalimentación, propulsado principalmente por el estrés, que genera un aumento del bruxismo y de la carga que soportan las prótesis y los implantes. Este estado emocional, a su vez, genera una disminución de la inmunidad y un aumento de las bacterias periimplantarias, que unido a una deficiente alimentación y los efectos secundarios que generan estos fármacos en el metabolismo óseo de los maxilares, pueden favorecer la aparición de periimplantitis y el fracaso de los implantes oseointegrados.

Es por tanto muy posible que, en los años siguientes a esta pandemia, se produzca un incremento en el número de implantes fracasados, razón por la que habrá que valorar en aquellos pacientes que poseen factores orales de riesgo, la auténtica indicación de colocar rehabilitaciones sobre implantes o bien modificar las pautas terapéuticas, en colaboración con su médico internista.

Otro factor muy importante que debemos de tener en cuenta, es el hecho de que todos estos pacientes que requieren tratamientos antidepresivos, o bien por otras patologías como pueden ser el estrés agudo o crónico, alteraciones de la personalidad, demencia o ansiedad esencial, suelen percibir las complicaciones de cualquier tratamiento de una manera especial, muchas veces sin comprender las explicaciones que les da el profesional o bien percibiendo de una manera exagerada unos síntomas que en otros pacientes prácticamente pasarían desaparecidos.

Distinguimos en implantología oral tres tipos de situaciones tras la aparición de una complicación o fracaso de un tratamiento. En primer

lugar, cuando la complicación puede ser solucionada de una manera similar a la terapéutica inicial, es decir, reponer el implante osteointegrado cuando este ha fracasado, una segunda situación en la que además de intentar reponer el implante, tenemos que aplicar unas terapias complementarias para que se garantice su supervivencia en el tiempo, como pueden ser las técnicas de regeneración ósea y tisular guiada, los injertos heterólogos y autólogos, la utilización de técnicas avanzadas de concentrados plaquetarios o bien la modificación de una estructura protésica, y una tercera situación, que supondrían aquellos casos en los que la complicación es irresoluble y, por tanto, no podemos rehabilitar al paciente, ya que los procedimientos técnicos no pueden ser aplicados, o bien el coste – beneficio sistémico indica que no debemos seguir tratando al paciente, situación esta última crítica, ya que el paciente puede quedar en peor situación clínica que la que presentaba al llegar a nuestra consulta.

Por ejemplo, esta circunstancia suele ocurrir en algunos pacientes a los que se ha desdentado en una misma intervención y realizado una técnica *All on four*, tras su fracaso y la consiguiente pérdida ósea tras la periimplantitis, su restauración es muy difícil o precisa de técnicas muy avanzadas, no usuales en la consulta dental.

En este sentido también decir que no tiene la misma trascendencia el efecto de los inhibidores selectivos de la serotonina, cuando actúan en un paciente sobre la pérdida de un implante, que cuando lo hacen afectando de manera simultánea a varios implantes, comprometiendo la estabilidad de 6, 10 o 14 implantes y la consiguiente pérdida de una rehabilitación con prótesis fija sobre implantes de arcada completa.

2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

No existen muchos trabajos que analicen con series amplias de pacientes, la relación existente entre el consumo habitual de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el incremento del fracaso en los implantes oseointegrados.

Por otra parte, sabemos que el fracaso en el proceso de osteointegración de un implante es un proceso multifactorial, en el

que es muy difícil establecer y separar cada una de las causas que pueden inducirlo, sobre todo teniendo en cuenta que estas causas pueden actuar de manera simultánea, sin que podamos diferenciar la influencia individual de cada una de ellas en el fracaso final del tratamiento.

Para la realización de nuestro trabajo partimos de una evidencia existente en la literatura, que es la interferencia demostrada que el grupo de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina generan en el metabolismo óseo, ya documentado en otras partes de la anatomía ósea.

Nuestra hipótesis de trabajo consiste en comprobar la relación existente entre el consumo prolongado de estos fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la aparición del fracaso de la osteointegración de los implantes osteointegrados a corto y medio plazo, en pacientes en los que previamente se hayan podido descartar otras causas biológicas, físicas y mecánicas que lo pudiesen justificar.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal que nos hemos propuesto en este trabajo de investigación, es establecer si existe una relación significativa entre el consumo continuado de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el incremento global del fracaso en pacientes portadores de implantes osteointegrados.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios nos proponemos:

Valorar la influencia de los parámetros clínicos y demográficos registrados en el fracaso de implantes oseointegrados, así como la supervivencia y el riesgo de fracaso.

Valorar si el consumo crónico de ISRS aumenta la probabilidad del fracaso de implantes con la presencia de otras enfermedades concomitantes en el paciente, como hipertensión arterial esencial, diabetes, trastornos vasculares o hipercolesterolemia.

Hacer un análisis descriptivo de los fracasos de implantes de la muestra en cuanto a los criterios de fracasos de implante según el consumo o no de ISRS y las opciones terapéuticas utilizadas tras el fracaso.

4 MATERIAL Y METODOLOGÍA

MATERIAL Y METODOLOGÍA

El método de búsqueda bibliográfica ha consistido en la utilización de descriptores y operadores lógicos en la base de datos Medline y en el uso de diversos índices bibliográficos relacionados con las Ciencias de la Salud (IndexMedicus, Índice Médico Español, CurrentContents, Excepta Médica) a través de Internet. A la hora de realizar la búsqueda bibliográfica utilizamos las siguientes palabras clave, solas o combinadas con los nexos “AND” u “OR”: - Dental implant. – Serotonine reuptake inhibitors - SSRI – Antidepressants – Implant failure – Osseointegration. Al iniciar el presente trabajo de investigación, no existía ninguna revisión sistemática sobre la asociación del uso de antidepresivos y las complicaciones de los implantes dentales⁸⁵, las cuales fueron apareciendo de manera progresiva en los siguientes meses y los cuales seleccionamos en función del contenido y similitud con nuestra metodología.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes que habían sido rehabilitados con implantes dentales oseointegrados, para comprobar la relación entre el consumo prolongado de los ISRS y el fracaso de implantes a corto y medio plazo, en pacientes que habían utilizado, al menos durante un año, ISRS antes de la inserción quirúrgica de los implantes y en cuyas historias clínicas no se había podido encontrar otra causa diferente que pudiese justificar el fracaso.

4.1 MATERIAL

Este estudio ha seguido las directrices de la Declaración STROBE⁸⁶ (*Fortalecimiento de la Notificación de Estudios Observacionales en Epidemiología*) para mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de una muestra de pacientes en la Unidad Docente de Cirugía Oral de la Universidad de Santiago de Compostela y varios centros clínicos de odontología de la provincia de Pontevedra, dotados de registro sanitario y director clínico.

4.1.1 Población de estudio

Para realizar el presente estudio se seleccionaron los pacientes a los que se había realizado tratamiento con implantes dentales, en un período comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 15 de marzo de 2020.

Todos los pacientes fueron diagnosticados, planificados y tratados quirúrgicamente por la autora del presente estudio.

La selección de la muestra de pacientes para el estudio se realizó siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

4.1.1.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Los pacientes que tomaban ISRS, debían llevar al menos un año a tratamiento antes de la realización de la fase quirúrgica de la inserción de implantes dentales.
- Pacientes edéntulos totales o parciales, rehabilitados con implantes dentales.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes que llevaban al menos 1 año con las rehabilitaciones sobre implantes (12 meses de seguimiento tras la rehabilitación protésica)

- Pacientes que han cumplido con todos los requisitos exigidos en el estudio.

4.1.1.2 *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con enfermedad sistémica grave, clasificación ASA III o IV según el criterio de la Sociedad Estadounidense de Anestesiología.
- Pacientes con enfermedad periodontal no tratada o no controlada.
- Los pacientes que tomaban ISRS y no cumplían con las indicaciones de prescripción de los ISRS.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con trastorno médico que se sabe que afectaba sustancialmente el metabolismo óseo como la osteoporosis, osteomalacia, enfermedad de Paget, deficiencia de vitamina D, hipertiroidismo, cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) o alcoholismo, así como los pacientes que estaban tomando corticosteroides, fármacos antiepilépticos, o bifosfonatos (como tratamiento para la osteoporosis o metástasis óseas) antes de la cirugía de implantes.⁸⁷
- Pacientes que no han continuado el mantenimiento de los implantes dentales.
- Pacientes sometidos a tratamiento actuales de radioterapia o quimioterapia de cabeza o cuello, o que hayan sido sometidos a este tratamiento hace menos de dos años.
- Pacientes inmunodeprimidos.
- Pacientes oncológicos avanzados.

El hábito de fumar se consideró en nuestro estudio definiendo como fumadores a los pacientes que consumían más de 10 cigarrillos al día.⁸⁸

En el período de estudio se revisaron las historias clínicas de 309 pacientes en los que se habían colocado un total de 1053 implantes dentales.

En una primera fase se descartaron 98 pacientes (347 implantes) que no cumplían el criterio de inclusión de llevar al menos 1 año con la rehabilitación protésica sobre implantes.

Por lo que respecta a los criterios de exclusión se descartaron del estudio a 3 pacientes (14 implantes) diagnosticados de cáncer y en tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia, 2 pacientes (5 implantes) inmunodeprimidos, 2 pacientes (14 implantes) con diabetes mellitus no controlada, 3 pacientes (20 implantes) por COVID-19 con ingreso prolongado y estancia en UCI, 4 pacientes (15 implantes) por fármacos antiepilépticos, 2 pacientes (7 implantes) por bifosfonatos, 3 pacientes (11 implantes) por tratamiento crónico con corticoides, 2 pacientes (9 implantes) con enfermedad periodontal descontrolada por no realizar los mantenimientos periodontales pautados, 5 pacientes (21 implantes) por tratamiento con Inhibidores de la bomba de protones y 15 pacientes (17 implantes) por abandono de tratamiento (no acudir a las revisiones de control de 3, 6 o 12 meses).

Por lo tanto, nuestra población de estudio ha quedado integrada por 170 pacientes y 573 implantes.

Este estudio se ha realizado siguiendo los principios éticos para la investigación médica de acuerdo a la Declaración de Helsinki -AMM-. Dado el carácter retrospectivo del estudio y debido a que la utilización de los datos personales se realizó de manera blindada, es decir de manera anónima y asignando un número aleatorio a cada historia clínica, no remitimos la documentación al comité de ética de la Universidad de Santiago de Compostela (USC), siguiendo las directrices de Redacción de Tesis de la Escuela de Doctorado Internacional de la USC ⁸⁹.

4.1.2 Recogida de datos.

Para la recogida de datos se realizó una búsqueda en las bases de datos clínicos de los distintos centros de Odontología, para poder

registrar a todos los pacientes que habían recibido tratamiento con implantes dentales, en un periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 15 de marzo de 2020.

Con los documentos digitalizados de la base de datos se localizaron todas las historias clínicas originales en papel para su examen manual. Se revisaron las historias clínicas de papel para hacer la selección de la muestra final según los criterios de inclusión y exclusión predeterminados.

Todos los pacientes recibieron un cuestionario estandarizado en la consulta de valoración de implantes. La información preoperatoria del paciente, incluida la medicación, el hábito de fumar y las patologías previas, se autoinformó a través del cuestionario estandarizado que completó antes de la consulta de planificación de la intervención quirúrgica.

Al tratarse de un estudio de cohortes retrospectivo, no se entregó consentimiento informado específico de este estudio a los pacientes de las historias clínicas revisadas, asignando en el estudio un número aleatorio a cada historia clínica para el registro de datos, garantizando el anonimato, en cumplimiento con la Ley Orgánica 7/2021, de 26 de mayo, de protección de datos personales. Igualmente, todos los pacientes habían firmado el consentimiento informado rutinario, que especifica la utilización de sus datos clínicos de forma anónima para estudios médicos.

4.1.3 Variables del estudio.

Como variables de estudio se tomaron datos de filiación del paciente y variables relativas a los datos clínicos de los pacientes e implantes. Estas variables clínicas las podemos diferenciar entre los datos cubiertos por el paciente en el cuestionario de salud y los datos cubiertos por el profesional en la historia clínica, relativos al tratamiento quirúrgico, protésico y de seguimiento. Se relacionan todas a continuación:

- 1 Edad.
- 2 Sexo.

- 3 Número de implantes colocados.
- 4 Número de implantes fracasados.
- 5 Localización.
- 6 Longitud y diámetro.
- 7 Fecha de colocación de el/los implantes.
- 8 Fecha de colocación de prótesis.
- 9 Fecha de aparición de complicación (si procede).
- 10 Tiempo transcurrido desde la aparición de la complicación hasta la explantación.
- 11 Signo clínico en el momento de la explantación.
- 14 Fecha de reposición del implante (si procede).
- 13 Opción terapéutica posterior al fracaso de implante.
- 14 Tiempo de supervivencia.
- 15 Hábito de fumar.
- 16 Toma de Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina ISRS.
- 17 Hipertensión arterial (HTA): prescripción de medicamentos
- 18 Hipercolesterolemia: prescripción de medicamentos
- 19 Diabetes.
- 20 Otras patologías.
- 21 Fracasos previos.
- 22 Alergia a Antibióticos, otras medicaciones y metales.

Definición de uso de medicación ISRS

El uso de ISRS se definió como la toma de ISRS en el momento de la colocación del/los implante/s y desde al menos un año antes de la inserción quirúrgica de los implantes.

Relacionamos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que hemos considerado y cuyo nombre comercial figura en el catálogo de fármacos del Servicio Gallego de Salud – SERGAS -:

Citalopram (Celexa)

Escitalopram (Lexapro)

Fluoxetina (Prozac)

Fluvoxamina (Luvox, Dumirox)

Paroxetina (Paxil, Pexeva)

Sertralina (Zoloft)

4.1.4 Protocolo diagnóstico y quirúrgico utilizado en todos los pacientes del presente estudio

4.1.4.1 Evaluación radiográfica.

Se realizó un estudio preliminar de cada caso con planificación basada en las pruebas diagnósticas de Rx panorámica digital inicial (Orthophos XG Plus DS Ceph de Sirona), indicación de tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) y en los casos necesarios modelos de estudio.

Para los controles de seguimiento se empleó radiografía periapical de autorevelado posicionada con paralelizador (cuando era tolerado por el paciente), por no disponer de sistema para radiografía periapical digital en las clínicas. En la cita de control de 1 año se realizó radiografía digital panorámica por las ventajas del sistema digital para archivo y comparación en el tiempo.

4.1.4.2 Tratamiento implantológico. Protocolo clínico:

Protocolo quirúrgico:

Para la inserción de los implantes hemos seguido el protocolo establecido por la Sociedad Española de Cirugía Bucal – SECIB – y los protocolos clínicos del Consejo General de Dentistas de España, que incluyen los siguientes procedimientos:

- Preparación clínica del paciente y planificación.
- Técnica anestésica utilizando anestesia local con vasoconstrictor y en su caso sin vasoconstrictor.
- Inserción quirúrgica del implante, con despegamiento del colgajo mucoperióstico, cuando existía una adecuada altura y anchura ósea.
- Si el volumen óseo era inadecuado, el aumento óseo se realizó 6 meses antes de la colocación del implante mediante sustitutos óseos:
 - Injerto óseo para aumento horizontal del reborde alveolar: 6 meses previos a la colocación de implantes, con hueso heterólogo, Apatos, OsteoBiol, y Membrana de colágeno Evolution, Osteobiol.
 - Elevación de seno maxilar: 8 meses previo a la colocación de implantes, con hueso heterólogo, Apatos, OsteoBiol, y Membrana de colágeno Evolution, Osteobiol.

Técnicas regenerativas más complejas y con mayor índice de fracaso como aumento vertical con membrana no reabsorbible, expansión ósea en reabsorciones extremas, distracción ósea, barreras de titanio, fueron descartadas en este estudio.

Período postoperatorio

Se indicó la realización de una solución de clorhexidina al 0,2%, 2 veces al día, 14 días, hasta la remoción de las suturas.

Se prescribió antibióticos por un período de 7 días (Amoxicilina, 750 mg, por vía oral, 3 veces al día, o Azitromicina 500 mg 1 cada 24 horas por 3 días en alérgicos.

Ibuprofeno, 600 mg, 3 veces al día, 3 a 5 días.

Se emplazó a los pacientes a las dos semanas tras la cirugía, para realizar la remoción de las suturas y recordar las instrucciones de higiene oral, así como el cuidado y mantenimiento durante el período de oseointegración.

Al mes y medio de la cirugía se realizó una revisión clínica utilizando la técnica convencional de radiografía periapical.

Tras concluir la fase de osteointegración y antes de remitir para la confección de la prótesis implanto soportada final, se evaluó clínicamente la osteointegración mediante la valoración de los signos de movilidad vertical, lateral y rotacional, dolor a la percusión o pérdida ósea radiográfica.

Los implantes con al menos una de las siguientes complicaciones se definieron como fracasos: dolor, movilidad, pérdida ósea radiográfica equivalente a 1/3 de la longitud del implante, exudado incontrolado, el implante ya no está en la boca ⁹⁴ o periimplantitis apical.

Control y seguimiento de los pacientes

Una vez realizada la rehabilitación protésica de los implantes dentales, el paciente cumple un protocolo de revisiones periódicas a los 3, 6 y 12 meses, momento en que se le entrega el documento de alta del ICOEC (Ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de la Coruña).

A partir de ese momento, se citan para seguimiento en consulta de revisión anual consistente en control clínico y radiográfico.

Se realizó radiografía de control periapical utilizando un paralelizador Rinn Dentsplay, en casos unitarios y de tramos edéntulos y radiografía panorámica en caso de imposibilidad del paciente de tolerar el paralelizador y en rehabilitaciones de arcada completa. Se

controló que el paciente cumpliera con las indicaciones de mantenimiento de implantes en los casos periodontales o higiene oral.

El seguimiento de los pacientes se realizó hasta finalizar el período de estudio, hasta que murieron, hasta que fueron descartados por no querer cumplir su programa de mantenimiento periodontal y/o hasta el abandono de tratamiento, lo que ocurriera primero.

La única excepción tolerada respecto a los controles de seguimientos anuales, corresponde a pacientes que durante las olas pandémicas de Covid-19 no acudieron a clínica por miedo, confirmado tras entrevista telefónica, posponiendo su control hasta pasado el período de vacunación y terminado el estado de emergencia sanitaria.

4.2 MÉTODO

4.2.1 Diseño del estudio

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo con pacientes tratados con implantes dentales en la Unidad Docente de Cirugía Oral de la Universidad de Santiago de Compostela y en clínicas dentales de la provincia de Pontevedra, entre el 2014 y el 2020, con el objetivo principal de evaluar la influencia del consumo de ISRS sobre el fracaso de implantes y, de manera secundaria, la influencia de otros factores sistémicos.

La selección de los pacientes se realizó en base a los criterios de inclusión y exclusión descritos.

4.2.2 Revisión de datos demográficos

4.2.2.1 *Número de identificación del paciente:*

A cada paciente se le asignó un número aleatorio para la recogida anónima de datos de la historia clínica.

4.2.2.2 Edad

4.2.2.3 Sexo

A pesar de la diversidad sexual definimos 2 grupos: femenino y masculino.

4.2.3 Revisión de datos clínicos

4.2.3.1 Número de implantes colocados.

Se registró el número total de implantes colocados en cada paciente en general, durante todo el período de duración del estudio, ya fueran colocados en la misma intervención o no, siempre que cumplieran con el criterio de inclusión del seguimiento mínimo de 12 meses tras la rehabilitación protésica sobre implantes.

4.2.3.2 Número de implantes fracasados.

Se registró el número de implantes fracasados en cada paciente, inclusive si el implante fracasado era colocado para reponer un implante fracasado previo.

4.2.3.3 Localización

Se registró la localización de implantes siguiendo el sistema de nomenclatura de la Federación Dental Internacional (FDI) y asignando luego un código para facilitar el análisis de datos como sigue:

- anterior maxilar 13,12,11,21,22,23
- posterior maxilar 14,15,16,17,24,25,26,27
- anterior mandibular 33,32,31,41,42,43
- posterior mandibular 34,35,36,37,44,45,46,47.

4.2.3.4 Diámetro.

El diámetro de los implantes utilizados varía desde los 3,3 a 5 mm.

4.2.3.5 Longitud.

La longitud de los implantes utilizados varía de 6 mm el más corto a 13 mm el más largo.

4.2.3.6 Tipo de fracaso del implante temprano o tardío.

4.2.3.7 Tiempo de carga protésica del implante

Tiempo transcurrido entre la cirugía de colocación del implante y la rehabilitación protésica, expresado en meses.

Tiempo de carga 0: Corresponde al tratamiento de carga inmediata en la que se coloca la prótesis el mismo día de la colocación del implante.

4.2.3.8 Fecha de aparición de complicación (si procede).

4.2.3.9 Tiempo transcurrido desde la aparición de la complicación hasta la explantación.

Se expresa en semanas, siendo 0 cuando se realiza la explantación quirúrgica el mismo día en que el paciente acude con la complicación por primera vez, o cuando ocurre exfoliación espontánea del implante.

4.2.3.10 Signo clínico en el momento de la explantación.

Se registra según los criterios de fracaso⁹⁰ detectados para cada implante al momento de la explantación:

- Dolor
- Movilidad
- Pérdida ósea > 1/3

- Periimplantitis apical.
- Exudado.
- Exfoliación, pérdida del implante.

4.2.3.11 Fecha de reposición del implante (si procede).

4.2.3.12 Opción terapéutica posterior al fracaso de implante.

- Reposición del implante sin procedimientos de regeneración añadidos.
- Reposición de implante con injerto óseo previo o simultáneo.
- Modificación del diseño de prótesis sobre implante.
- No se repone el implante.

4.2.3.13 Tiempo de supervivencia.

Expresado en meses entre:

- La colocación de la prótesis y la última visita en implantes éxito.
- La colocación de la prótesis y fecha de explantación en implantes fracasados.

4.2.3.14 Toma de ISRS Inhibidores selectivos recaptación serotonina.

4.2.3.15 Hábito de fumar.

4.2.3.16 Hipertensión arterial (HTA): toma de medicación.

4.2.3.17 Hipercolesterolemia: toma de medicación.

4.2.3.18 Diabetes.

4.2.3.19 Otras patologías. Artritis reumatoide

4.2.3.20 Fracayos previos.

4.2.3.21 Alergia a antibióticos, otras medicaciones y metales.

4.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

4.3.1 Tamaño muestral

Para calcular el tamaño de la muestra utilizamos un muestreo para estimar proporciones, con nivel de confianza del 95 % (1,96), una proporción de 0,5 (p) y precisión (d) de 0,041 se obtiene un tamaño muestral de 573 implantes dentales.

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 p q}{d^2} = \frac{1,96^2 * 0.5 * 0.5}{0,041^2} \cong 573$$

4.3.2 Procesamiento estadístico

Los análisis se realizaron con los softwares IBM SPSS Statistics 28 y el software R, versión 4.1.2, The R Foundation. Se emplearon estadísticas descriptivas, utilizando cuadros y gráficos representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas.

Se verificaron los supuestos de normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirno, donde se definieron pruebas no paramétricas.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para correlacionar las variables con la condición de fracaso o no del implante, para lo cual se utilizó la prueba Chi cuadrado para las

variables cualitativas y la prueba de Mann Whitney para las cuantitativas.

Se realizó análisis de supervivencia comparando las curvas mediante prueba Log Rank (Mantel-Cox). Por otra parte, se realizó regresión de Cox con ajuste no paramétrico de riesgos proporcionales. La significancia estadística se estableció para p-valor $<0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DE LOS IMPLANTES INSERTADOS

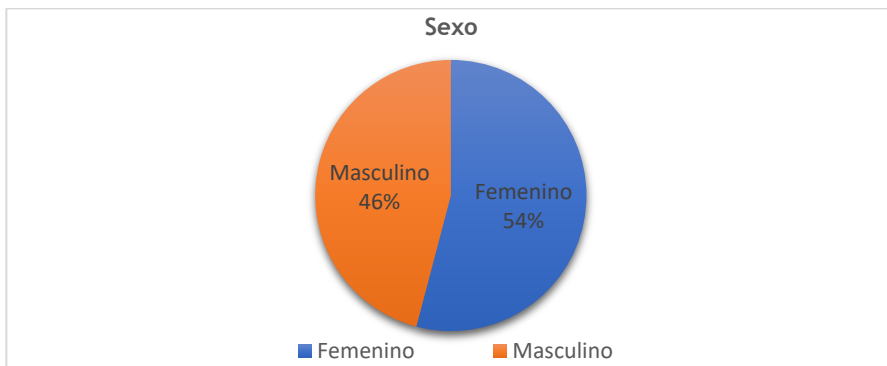
Para determinar si la toma de ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) influye en la tasa de supervivencia de los implantes oseointegrados, la muestra quedó conformada por 170 pacientes, a los cuales se insertaron 573 implantes dentales (ID). De estos implantes, el 6,11% (35 implantes) presentaron fracaso.

La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años, siendo el paciente más joven de 25 años y el mayor de 90 años. La distribución de la muestra por sexo fue 54.12% femenino (92 mujeres) y 45.88% masculino (78 hombres).

Tabla 1. Distribución de la muestra por sexos.

Sexo	Pacientes	Porcentaje
Femenino	92	54,1
Masculino	78	45,9
Total	170	100

Gráfico 1. Distribución de la muestra por sexos



Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. Distribución de la muestra por edad.

Edad	
Media	60,79
Mediana	61,00
Desv. estándar	11,745
Rango	65
Mínimo	25
Máximo	90

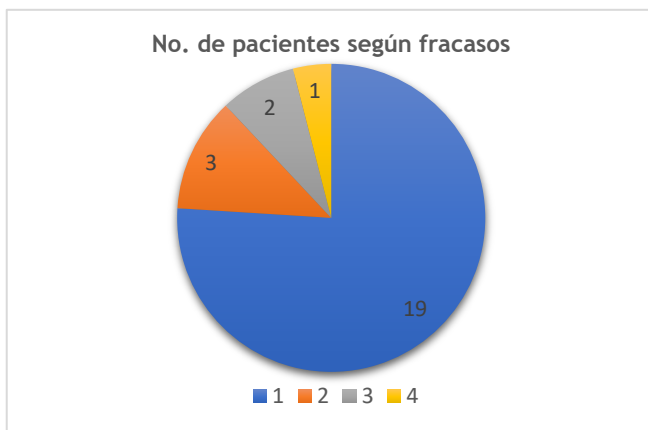
Fuente: Elaboración propia

Respecto a los implantes fracasados de la muestra (n=35), la mayoría de los pacientes (n=19) tuvieron 1 fracaso. La distribución del número de implantes fracasados por paciente se refleja a continuación:

Tabla 3. Implantes fracasados en cada paciente.

No. de Implantes fracasados por paciente	No. de pacientes según fracasos
1	19
2	3
3	2
4	1

Gráfico 2. Implantes fracasados en cada paciente



Fuente: Elaboración propia

Las características demográficas de los pacientes por fracaso o no del implante se presentan en la Tabla 4. No se observaron diferencias significativas al relacionar las variables demográficas (edad y sexo) con el fracaso o no del implante.

Gráfico 3. Sexo por fracaso o no de los implantes

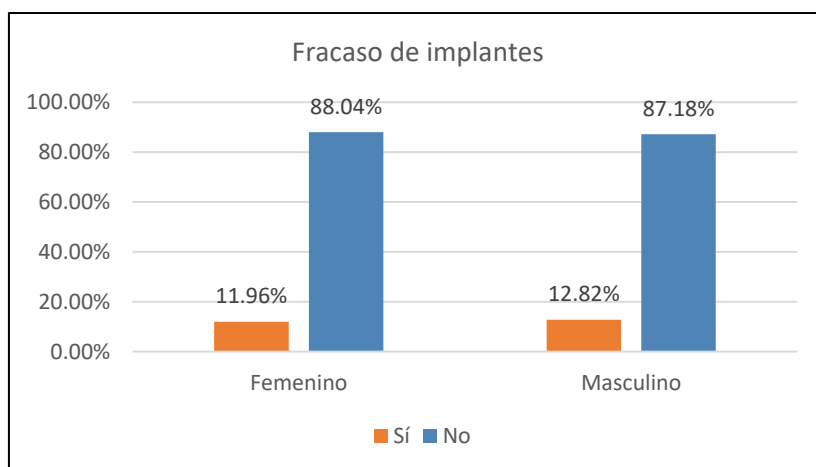


Tabla 4. Características demográficas de los pacientes por fracaso o no de los implantes.

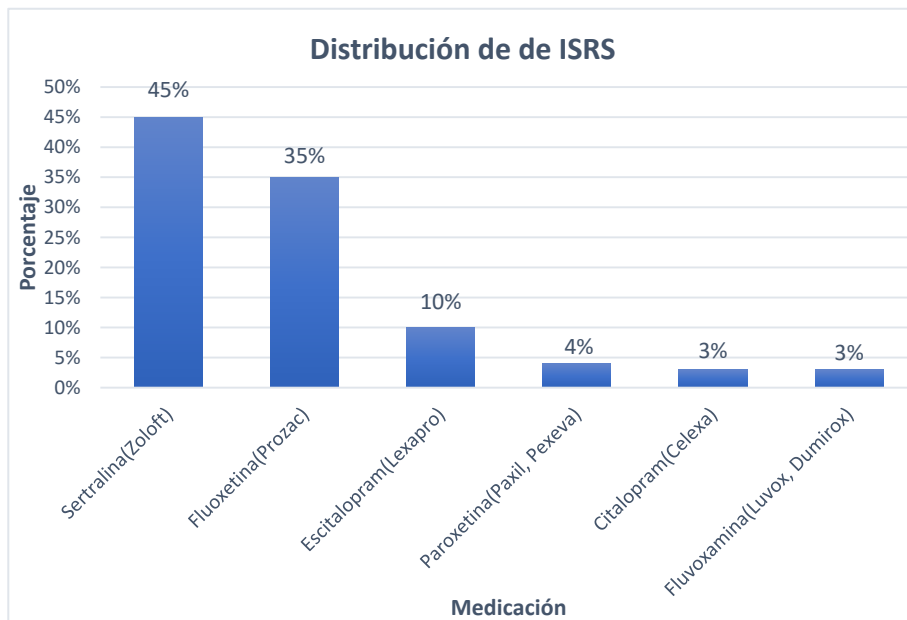
Características demográficas	Total	Fracaso de implantes		p-valor
		Sí	No	
Edad (mediana (IQR)) ^{1/}	61 (53-68)	64 (51-70)	61 (53-68)	0,500
Sexo (n (%)) ^{2/}				
Femenino	92 (54,12)	11 (11,96)	81 (88,04)	1,000
Masculino	78 (45,88)	10 (12,82)	68 (87,18)	

Nota: IQR=Rango Intercuartílico; 1/ basada en la prueba de Mann Whitney, 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado

Fuente: Elaboración propia

La distribución de la toma de ISRS en la muestra estudiada se representa en el Gráfico 4, donde observamos que la Sertralina, seguida de la Fluoxetina, fueron los fármacos más consumidos.

Gráfico 4. Distribución de los ISRS de la muestra.

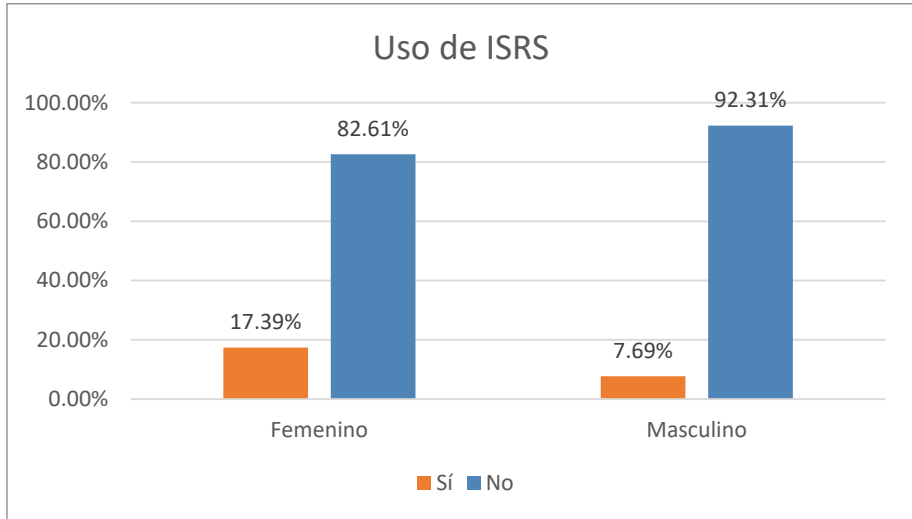


Fuente: Elaboración propia

Al comparar las características demográficas por el uso o no de ISRS se observó lo siguiente:

La edad presentó diferencias significativas con p -valor $<0,001$, siendo las medianas 67 años para los pacientes que toman ISRS vs 60 años para los pacientes que no los toman.

Por sexo, se observó que el uso de ISRS fue del 17,39% en el femenino vs 7,69% en el masculino.

Gráfico 5. Características demográficas de los pacientes por uso de ISRS

Fuente: Elaboración propia

Tabla 5. Características demográficas de los pacientes por uso de ISRS.

Características demográficas	Uso de ISRS		p-valor
	Sí	No	
Edad (mediana (IQR)) ^{1/}	67 (61-69)	60 (53-68)	<0,001*
Sexo (n (%)) ^{2/}			
Femenino	16 (17,39)	76 (82,61)	0,060
Masculino	6 (7,69)	72 (92,31)	

Nota: IQR=Rango Intercuartílico; * diferencias significativas, 1/ basada en la prueba de Mann Whitney, 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado

Fuente: Elaboración propia

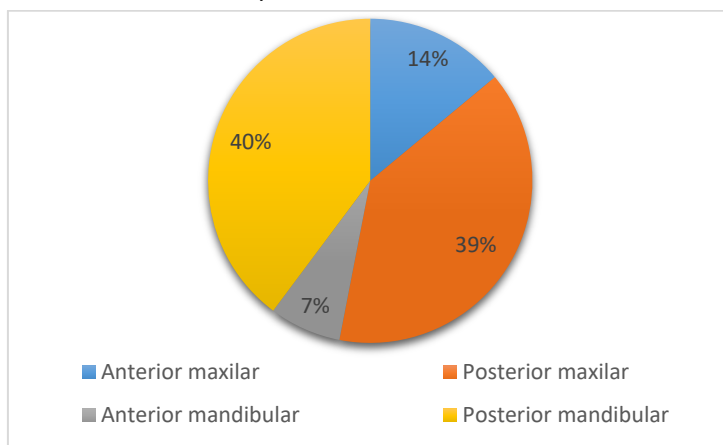
Se insertaron una mediana de 5 implantes dentales por paciente (rango = 3 – 8 ID). El 39.79% de los ID se insertaron en la región mandibular posterior (n = 228 ID) y el 7.16% en la mandíbula anterior (n = 41 ID), mientras que, en el maxilar, el 39.09% se insertaron en la zona posterior (n = 224 ID) y el 13.96% en la anterior (n = 80 ID).

Tabla 6. Localización de los implantes de la muestra en la cavidad oral. Distribución.

	Localización	No. Implantes	Porcentaje
	Anterior maxilar	80	14,0
	Posterior maxilar	224	39,1
Región	Anterior mandibular	41	7,2
	Posterior mandibular	228	39,8
	Total	573	100,0

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 6. Localización de los implantes de la muestra en la cavidad oral. Distribución.



Fuente: Elaboración propia

La mediana de tiempo desde la colocación de los implantes a la carga protésica fue de 5 meses (rango = 4 – 6 meses). La mediana del diámetro fue de 4 mm (rango = 3,75 – 4), mientras que la longitud fue de 11 mm (rango = 10 – 12 mm). En cuanto a las características de los implantes dentales, tan sólo se halló una relación estadísticamente significativa entre la longitud y el fracaso implantario, observándose que los implantes fracasados presentaban una mediana de 10 mm, mientras que los no fracasados de 12 mm ($p = 0.001$)

La tasa de fracaso de implantes en la muestra fue del 6.11% ($n = 35$ ID), siendo el 68.57% fracasos tardíos ($n = 24$ ID) y el 31.43%

fracasos tempranos (n = 11 ID). La mediana del tiempo entre la aparición de los síntomas y/o signos clínicos de fracaso y la explantación de los implantes dentales fue de dos semanas (rango 0 - 5), y la mediana de tiempo en la cual se produjo el fracaso implantario temprano fue de 13 semanas (rango 12 - 18).

En el 87.50% de los casos en los que fracasó el implante se colocó un implante dental de reposición (Tabla 7).

Tabla 7. Características de los implantes por fracaso o no de los mismos.

Características de los implantes	Total	Fracaso de implantes		p-valor
		Sí	No	
Número de implantes (mediana (IQR)) ^{1/}	5 (3-8)	6 (3-8)	5 (3-8)	0,199
Localización (n (%)) ^{2/}				
Anterior maxilar	80 (13,96)	6 (17,14)	74 (13,75)	0,876
Posterior maxilar	224(39,09)	12 (34,29)	212 (39,41)	
Anterior mandibular	41 (7,16)	2 (5,71)	39 (7,25)	
Posterior mandibular	228(39,79)	15 (42,86)	213 (39,59)	
Tipo de fracaso (n (%))				
Temprano		11 (31,43)		
Tardío		24 (68,57)		
Tiempo entre síntomas y explantación (mediana (IQR))		2 (0-5)		
Tiempo falla temprana (mediana (IQR))		13 (12-18)		
Implante de reposición (n (%))		21 (87,50)		
Tiempo de carga (mediana (IQR)) ^{1/}	5 (4-6)	5 (4-5)	5 (4-6)	0,410
Diámetro mm (mediana (IQR)) ^{1/}	4 (3,75-4)	4 (3,50-4)	4 (3,75-4)	0,212
Longitud mm (mediana (IQR)) ^{1/}	11 (10-12)	10 (8-12)	12 (10-12)	0,001*

Nota: IQR=Rango Intercuartílico; * diferencias significativas en las medianas; 1/ basada en la prueba de Mann Whitney; 2/ basada en la prueba Chi-cuadrado

Fuente: Elaboración propia

Al comparar el tipo de fracaso en los pacientes que tomaban ISRS, no se observaron diferencias significativas, sin embargo, el 45,45% de los pacientes que tomaban ISRS presentaron fracaso temprano vs 33,33 % de los fracasos tardíos.

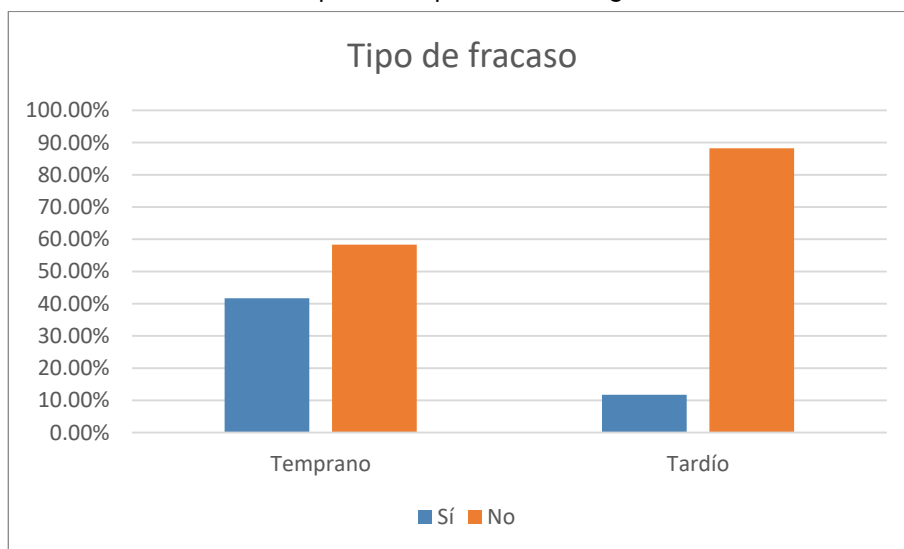
Tabla 8. Comparación del uso ISRS según tipo de fracaso.

Tipo de fracaso	Uso de ISRS		p-valor
	Sí	No	
Temprano	5 (45,45)	6 (54,55)	0,708
Tardío	8 (33,33)	16 (66,67)	

Nota: basada en la prueba Chi-cuadrado

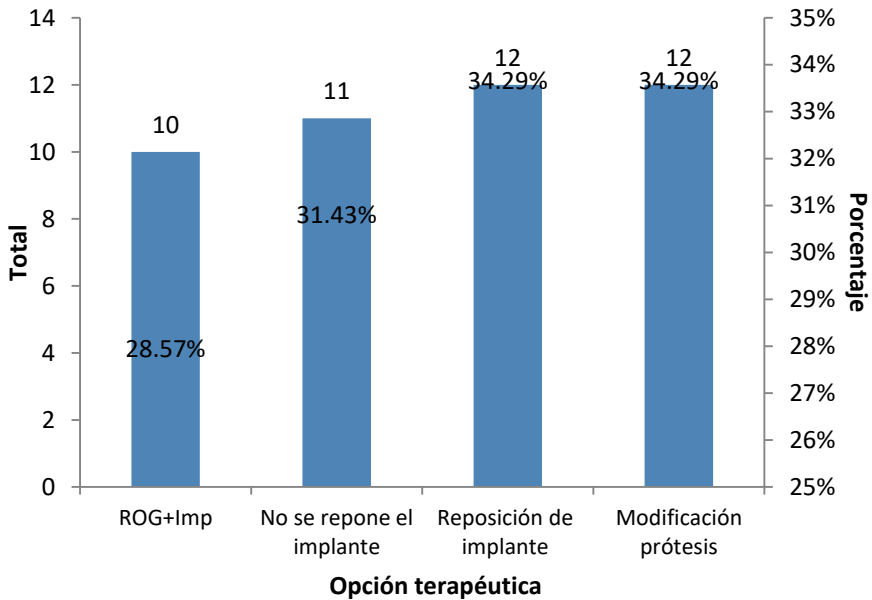
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 7. Comparación tipo de fracaso según el uso ISRS



Fuente: Elaboración propia

La opción terapéutica para los fracasos implantarios fue la modificación de la prótesis en el 34.29% de los casos o la reposición mediante otro implante dental en el 34,29 %. En el 28.57% de los casos fue precisa la realización de una regeneración ósea guiada (ROG) de forma previa o simultánea a la colocación del implante de reposición. En el 31.43% de los casos, no se realizó la reposición del implante perdido mediante otro implante dental. Las opciones terapéuticas tras el fracaso de implantes se relacionan en el Gráfico 8.

Gráfico 8. Opción terapéutica en los implantes con fracaso.

Fuente: Elaboración propia.

5.2 INFLUENCIA DE FACTORES SISTÉMICOS SOBRE EL FRACASO IMPLANTARIO.

Al relacionar los factores sistémicos con el fracaso o no de los implantes dentales (tabla 9) se observó lo siguiente:

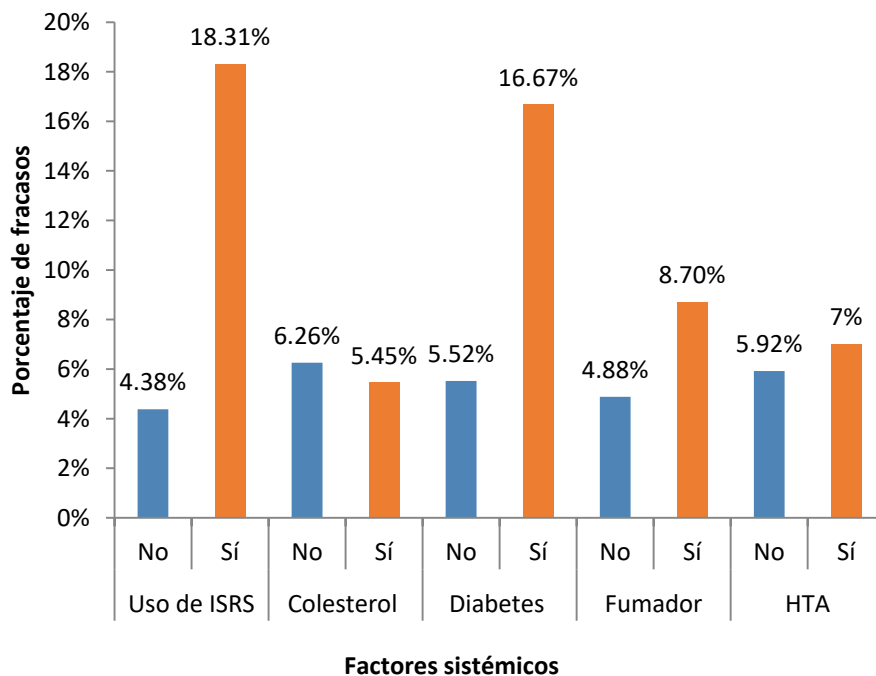
Al comparar la proporción de fracasos de implantes entre fumadores y no fumadores no se observaron diferencias significativas p-valor 0,075, no obstante, la proporción de fracasos fue 8,70% en fumadores y 4,88% en no fumadores.

Al comparar la proporción de fracasos de implantes entre el uso o no de ISRS se observaron diferencias significativas con p-valor <0,001, donde las proporciones de fracaso fueron de 18,31% en los pacientes que tomaban ISRS vs 4,38% en los que no estaban medicados.

La proporción de fracasos de implantes entre pacientes diabéticos y no diabéticos presentó diferencias significativas con p-valor 0,003, donde la proporción de fracaso fue de 16,67% en diabéticos vs 5,52% en los no diabéticos.

En pacientes con hiperlipidemia no se reportaron mayores tasas de fracaso al ser comparados con pacientes con valores lipídicos adecuados (5.45% vs. 6.26%; p = 0.750). Del mismo modo, tampoco se observaron mayores tasas de fracaso implantario en pacientes con hipertensión arterial (HTA) (HTA = 7%; No HTA = 5,92%; p = 0.682).

Gráfico 9. Comparación de fracaso de implantes por factores sistémicos



Fuente: Elaboración propia.

Tabla 9. Relación entre los factores sistémicos y el fracaso de implantes.

Factores sistémicos	Fracaso de implantes		p-valor
	Sí	No	
Uso de ISRS (n (%))			
No	22 (4,38)	480 (95,62)	<0,001*
Sí	13 (18,31)	58 (81,69)	
Colesterol (n (%))			
No	29 (6,26)	434 (93,74)	0,750
Sí	6 (5,45)	104 (94,55)	
Diabetes (n (%))			
No	30 (5,52)	513 (94,48)	0,030*
Sí	5 (16,67)	25 (83,33)	
Fumador (n (%))			
No	19 (4,88)	370 (95,12)	0,075
Sí	16 (8,7)	168 (91,3)	
HTA (n (%))			
No	28 (5,92)	445 (94,08)	0,682
Sí	7 (7)	93 (93)	

Nota: * diferencias significativas en la proporción de fracaso, basada en la prueba Chi-cuadrado

Fuente: Elaboración propia

El criterio de fracaso implantario más frecuente fue la movilidad (45.71%). Por orden decreciente le siguen la pérdida ósea (34.29%), la supuración (17.14%), la periimplantitis apical (8.57%), e igual porcentaje para la exfoliación del implante y el dolor (2.86%).

La proporción de exfoliación/pérdida implante presentó diferencias significativas al comparar por uso o no de ISRS con p-valor 0,044, donde las proporciones fueron 23,08% para el uso ISRS vs 0% no uso ISRS.

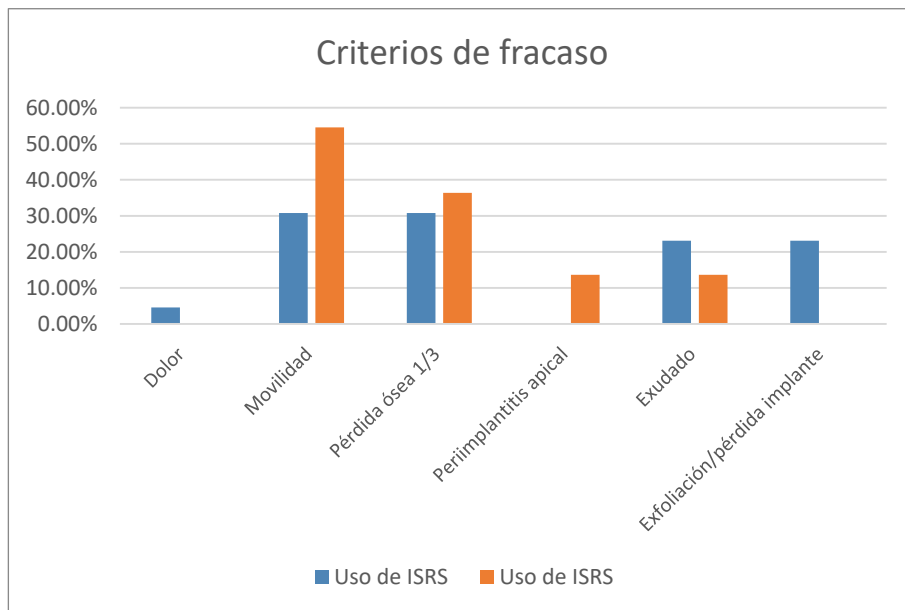
Tabla 10. Criterios de fracaso de implantes por uso o no de ISRS.

Criterios de fracaso	Total	Uso de ISRS		p-valor
		Sí	No	
Dolor (n (%))	1 (2,86)	1 (4,55)	0 (0)	1,000
Movilidad (n (%))	16 (45,71)	4 (30,77)	12 (54,55)	0,172
Perdida ósea 1/3 (n (%))	12 (34,29)	4 (30,77)	8 (36,36)	1,000
Periimplantitis apical (n (%))	3 (8,57)	0 (0)	3 (13,64)	0,279
Exudado (n (%))	6 (17,14)	3 (23,08)	3 (13,64)	0,648
Exfoliación/pérdida implante (n (%))	3(8,57)	3 (23,08)	0 (0)	0,044*

Nota: * diferencias significativas en la proporción del criterio de fracaso, basada en la prueba Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 10. Criterios de fracaso de implantes por uso o no de ISRS.



Fuente: Elaboración propia

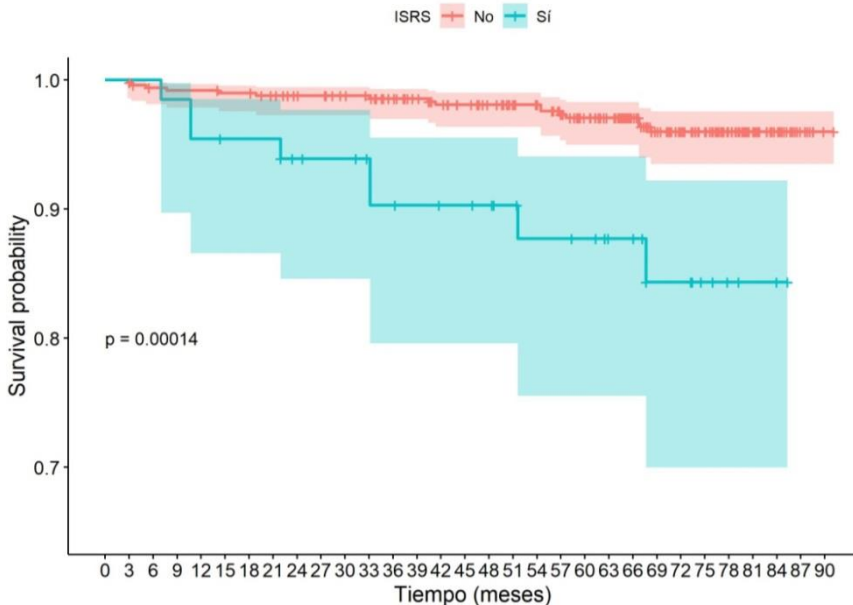
5.3 SUPERVIVENCIA DE LOS IMPLANTES

Se analizó la influencia del consumo de ISRS, la diabetes, del hábito tabáquico y de la longitud de los implantes a 90 meses de seguimiento.

Se realizó el análisis de supervivencia para los implantes que no presentaron fracaso temprano. El tiempo de supervivencia se estableció como el transcurrido desde la colocación de la rehabilitación protésica hasta la explantación en los implantes fracasados o hasta la última visita de control en los implantes que no habían fracasado. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 68 meses.

El gráfico 11 presenta las curvas de supervivencia por consumo o no de ISRS, donde se observan diferencias significativas con p-valor 0,00014. Observamos que el uso de ISRS alcanzó, al final del período de seguimiento, una tasa de éxito de implantes 84,3%, mientras que los pacientes no medicados con ISRS, la tasa de éxito fue de 96%.

Gráfico 11. Curvas de supervivencia para los implantes según uso o no de ISRS.

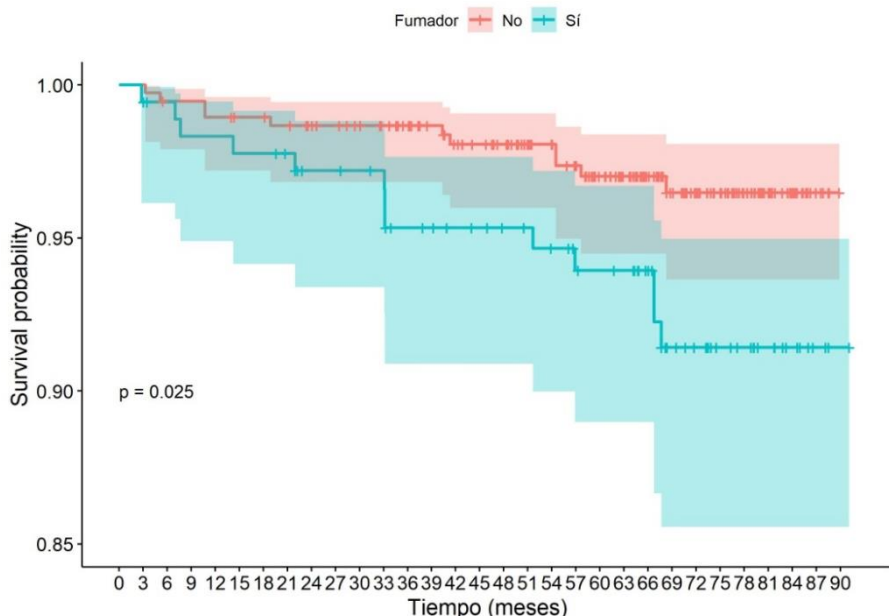


Nota: p-valor calculado con la prueba de Log Rank.

Fuente: Elaboración propia

El gráfico 12 presenta las curvas de supervivencia según el hábito de fumar, donde se observan diferencias significativas con p-valor 0,025. En los fumadores, al final del período de seguimiento, vemos una tasa de éxito de implantes 91,4%, mientras que para los no fumadores la tasa de éxito fue de 96,5%.

Gráfico 12. Curvas de supervivencia para los implantes según fumador o no.

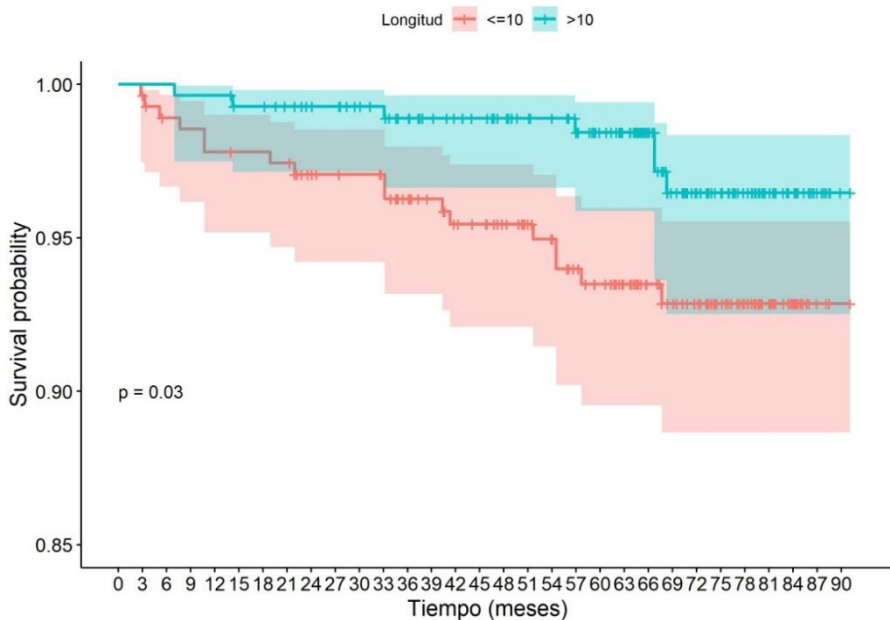


Nota: p-valor calculado con la prueba de Log Rank.
Fuente: Elaboración propia

La longitud del implante también influyó sobre las tasas de supervivencia de los mismos, de modo que los implantes menores o iguales a 10 mm de longitud presentaron unas tasas de supervivencia del 92.90%, frente al 96.50% en aquellos de más de 10 mm.

El gráfico 13 presenta las curvas de supervivencia por longitud del implante, donde se observan diferencias significativas con p-valor 0,030.

Gráfico 13. Curvas de supervivencia para longitud.



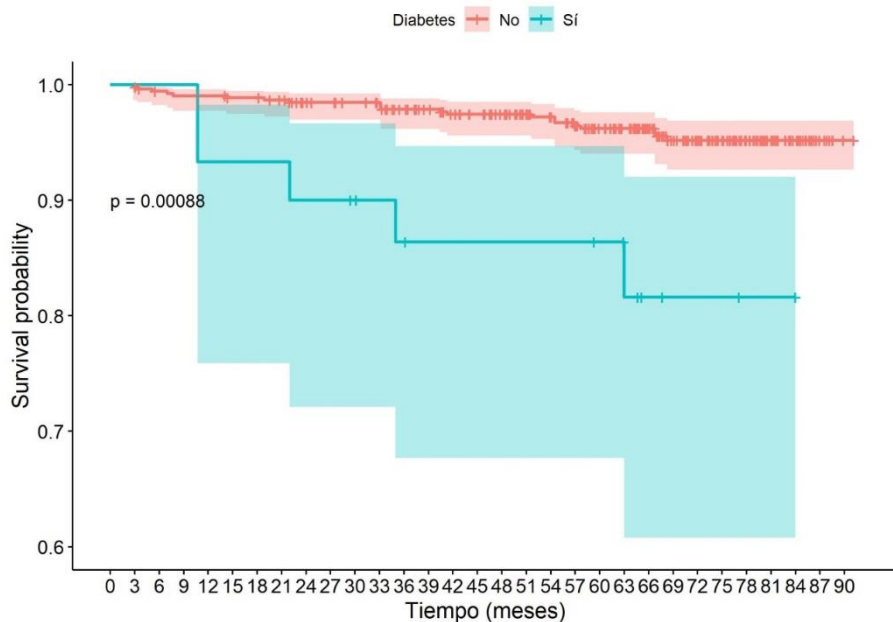
Nota: p-valor calculado con la prueba de Log Rank
Fuente: Elaboración propia

El gráfico 14 presenta las curvas de supervivencia por presencia o no de diabetes, donde se observó diferencias significativas con p-valor 0,00088. La tasa de éxito de implantes al final del período de seguimiento fue de 95,2% en pacientes no diabéticos y 81,6% en pacientes diabéticos.

Tomando en consideración la significancia de las curvas de supervivencia para ISRS, diabetes, hábito tabáquico y longitud de los implantes, se realizó un análisis univariante y multivariante de estas variables, para estimar el riesgo de fracaso de implante mediante la regresión de Cox.

En el análisis univariante se observó que el uso de ISRS con p-valor <0,001 es un factor de riesgo en el fracaso de los implantes dentales, con 4,53 veces más riesgo en relación a los que no usan ISRS.

Gráfico 14. Curvas de supervivencia para diabetes



Nota: p- valor calculado con la prueba de Log Rank
Fuente: Elaboración propia

Ser diabético es un factor de riesgo de fracaso en el tratamiento con implantes con p-valor 0,002, donde el riesgo es 4,53 veces mayor en comparación a los pacientes no diabéticos.

Ser fumador es un factor de riesgo para el fracaso de implante con p-valor 0,029, siendo el riesgo 2,44 veces mayor en comparación a los no fumadores.

La longitud ≤ 10 mm es un factor de riesgo para el fracaso de implante con p-valor 0,037, donde se observó 2,55 veces más probabilidad de fracaso de implantes en comparación a los implantes mayores a 10 mm.

En el análisis multivariante, al considerar las cuatro variables antes señaladas, se observó que el consumo de ISRS con p-valor de 0,021 presentó un riesgo ajustado de 3,04 veces más probabilidad de presentar fracaso de implante con respecto a pacientes que no

consumen estos fármacos. Aunque la longitud ≤ 10 mm no fue significativo, el p-valor 0,057, se ubicó muy cerca del nivel de significación 0,05, por tanto, es importante reportar el riesgo ajustado, donde longitud ≤ 10 mm presentó 2,25 veces más probabilidad de presentar fracaso de implante con respecto a la longitud > 10 mm.

Tabla 11. Análisis univariado y multivariante para el fracaso de implantes.

Variables	Univariante		Multivariante	
	HR (IC-95%)	p-valor	HR (IC-95%)	p-valor
Uso de ISRS	4,53 (1,93-10,61)	<0,001*	3,04 (1,18-7,85)	0,021*
Diabéticos	4,53 (1,70-12,02)	0,002*	2,40 (0,79-7,32)	0,123
Fumador	2,44 (1,10-5,44)	0,029*	2,06 (0,93-4,57)	0,075
Longitud ≤ 10 mm	2,55 (1,06-6,16)	0,037*	2,25 (0,98-5,17)	0,057

Nota: *variable significativa, basada en regresión de Cox

Fuente: Elaboración propia

6 DISCUSIÓN

La utilización de los fármacos antidepresivos ISRS se ha expandido en la práctica clínica y, desde hace unos años, ha relegado el uso de otros tipos de antidepresivos, siendo hoy en día, una de las primeras opciones terapéuticas de los psiquiatras, médicos internistas, médicos de familia y otras especialidades sanitarias.

El hecho de poseer un perfil de seguridad mayor que otros antidepresivos y la tendencia a infravalorar probables efectos adversos de su consumo, parecen sustentar la elección de los ISRS.

No obstante, la cantidad de efectos adversos leves y graves, que se ha podido constatar, no es despreciable. Es importante aumentar su difusión clínica entre los profesionales, para intentar prevenir las complicaciones o facilitar el diagnóstico y tratamiento precoz.

Un estudio realizado en 2018 por el equipo de investigación de Mehmet Ali Altay³⁶, estudiando de manera retrospectiva las historias clínicas de 631 pacientes, pudo evaluar cómo se registraba un incremento del fracaso de los implantes osteointegrados en los pacientes que estaban siendo tratados con fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina cercano al 5.6%. Sin embargo, no lo consideraron un hallazgo estadísticamente significativo, ya que no habían podido aislar ni diagnosticar otras causas indirectas que pudiesen haber justificado el fracaso de dichos implantes.

Ese mismo año, el estudio de Deepa³⁵, tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes convencionales y aquellos que de manera continua tomaban ISRS, en cuanto a los fracasos registrados. Si observaron que las diferencias tenían significancia en pacientes mayores de 50 años, diabéticos y fumadores, sin poder especificar la auténtica causa inicial de la pérdida del implante. Como ya hemos mencionado en otro apartado

de esta tesis, el gran problema de este trabajo es haber incluido en la muestra otras causas de fracaso como la fractura del tornillo protésico, de la interconexión o de las sobredentaduras, no directamente relacionadas con la alteración del metabolismo óseo.

El estudio retrospectivo de Chrcanovic de 2017³⁴ refleja cómo, analizando las historias clínicas de 300 pacientes en los que se habían insertado 931 implantes, el nivel de fracaso en pacientes sin medicación se situaba en el 3.3%, mientras que el nivel de fracaso en pacientes que de manera habitual tomaban fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina se situaba cerca del 12.5 %. Sin embargo, el modelo multivariante GEE no evidenció una relación estadísticamente significativa entre el fracaso de los implantes y la ingesta de estos fármacos ($p=0.530$).

Cifras muy similares fueron las obtenidas por Wu³⁸ en cuyo trabajo, de un total de 490 pacientes, 51 se encontraban bajo tratamiento continuo con ISRS. En sus conclusiones, se pudo constatar que el nivel de fracaso era del 4.6% en los pacientes sin tratamiento con ISRS, frente al 10.6% de pacientes que sí se encontraban tomando fármacos ISRS para el tratamiento de la depresión. También cabe destacar, en sus conclusiones clínicas, que aunque los valores de su estudio no tenían una gran significación estadística, sí consideraba necesario planificar, desde un punto de vista clínico, un protocolo quirúrgico más cuidadoso, intentando llevar a cabo una inserción poco invasiva de los implantes, con la menor lesión posible del periostio y estructuras vasculares intraóseas.

En el análisis multivariante de nuestro estudio, al considerar las principales variables, se observó que el consumo de ISRS con p -valor 0,021, presentó un riesgo ajustado de 3,04 veces más probabilidad de presentar fracaso de implante con respecto a pacientes que no consumían estos fármacos.

En nuestro trabajo no hemos incluido el análisis radiográfico de los pacientes, ya que en muchos casos no poseíamos los registros radiográficos completos de la evolución de su densidad trabecular y ósea. Por el contrario, dos recientes trabajos^{91,92} analizaron los cambios que los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina

tenían sobre el hueso trabecular y cortical de la mandíbula, valorando los índices morfométricos. En el estudio más amplio, que evaluó los índices morfométricos de 212 radiografías panorámicas de pacientes que habían tomado ISRS al menos durante seis meses, pudieron comprobar como el área más afectada, aún sin tener valores estadísticamente significativos, era el área trabecular de la mandíbula.

Nuestros resultados reflejan que, de los 573 implantes registrados, hemos tenido un total de 35 fracasos, de los cuales 13, eran en pacientes que tomaban fármacos inhibidores selectivos de la serotonina, representando un 18,31%, cifras que coinciden si tenemos en cuenta las muestras utilizadas por los otros autores.

En nuestro trabajo no hemos realizado un análisis estadístico para valorar el inhibidor de la recaptación de la serotonina más habitual en nuestros pacientes y su repercusión en el fracaso de los implantes, entre otras razones, porque no en todos ellos teníamos un registro específico de esa medicación, ni acceso a la historia clínica electrónica IANUS del SERGAS.

Sin embargo, sí hemos realizado una estadística descriptiva de los fármacos registrados, encontrando que las prescripciones más habituales eran la Fluoxetina, la Sertralina y el Escitalopran, datos que coinciden con el trabajo de Alan B Carr ³⁷ en el cual de un total de 5.456 implantes unilaterales insertados obtuvo un fracaso en 529, de los cuales pudo concluir que existía una relación estadísticamente significativa con la edad (pacientes mayores de 50 años) el sexo y el consumo de Sertralina, cuya influencia sobre el fracaso de los implantes sería proporcional al tiempo de uso del antidepresivo.

La implantología oral es el área de la odontología que más reclamaciones legales provoca (18 sentencias, 77,7%) y la que genera una mayor compensación económica (18.001€-60.000€).

En el año 2008 la Comisión de ética y Deontología del Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de la I Región registró un total de 256 reclamaciones, de las cuales el 23,43% (60 casos) hacían referencia a esta disciplina, aunque sin distinguir entre la fase quirúrgica y la protésica.

Más recientemente, se ha registrado que el 55,6% (35 sentencias) de un total de 63 sentencias contra profesionales, fueron debidas a procedimientos implantológicos, y según estos estudios, la mayor parte de las reclamaciones se deben a un fracaso en el tratamiento, a una información preliminar inadecuada o insuficiente, a la existencia de enfermedades sistémicas o bien a la realización de un consentimiento verbal o escrito insuficiente⁹³⁻⁹⁵.

Los mismos autores establecen en sus trabajos que la mayoría de los eventos adversos en Implantología Oral, el 61,3 %, se debieron a errores y complicaciones previsibles que eran claramente evitables y nunca debieron haber ocurrido. Sin embargo, un porcentaje alto, el 43,7% de los eventos estudiados, correspondieron a complicaciones y accidentes no previsibles.

Cifras similares se registran en la memoria de denuncias y reclamaciones del año 2020, que con periodicidad anual publica el Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de A Coruña, y que refleja que el 31% de sus reclamaciones correspondían al área de la implantología oral, siendo las más habituales las de la fase quirúrgica, aunque las que provocaban una mayor cantidad de reclamaciones judiciales posteriores, correspondían a la fase de rehabilitación protésica.⁹⁶

En este mismo sentido, en nuestro estudio se refleja cómo hasta un 13 % de los fracasos, pueden ser reevaluados por el profesional para optar por una solución terapéutica distinta a la reposición del implante perdido, ya sea de manera provisional o definitiva.

En un trabajo realizado por el grupo de Investigación de T. Albrektsson, dirigido por Bruno Chrcanovic en el año 2017, se planteó como hipótesis global, si el consumo de fármacos inhibidores de la recaptación de la serotonina³⁴ incrementaba el fracaso en implantes. En una muestra de 931 pacientes registraron un total de 35 fracasos de implantes, de los que el 12.5% correspondía a pacientes que consumían de manera habitual ISRS frente a un 3.3% de fracasos que correspondían a pacientes que no utilizaban este tipo de fármacos. Este trabajo, al igual que otros, no ofrecía resultados estadísticamente significativos pero sugería, al igual que el nuestro, una clara relación

entre el consumo de estos fármacos y el incremento del riesgo a sufrir un fracaso en el tratamiento convencional con implantes.

En este mismo trabajo³⁴, sí pudieron establecer un incremento de las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias de la técnica quirúrgica de inserción de implantes osteointegrados, derivadas principalmente de un aumento del sangrado y retraso en el proceso de cicatrización, circunstancia que también hemos podido constatar en nuestros pacientes, aunque al tratarse de un estudio retrospectivo, no conocíamos la interferencia de estos fármacos en el proceso de coagulación.

Un reciente metaanálisis publicado en 2021⁹⁷ señala que, evaluando los fracasos de implantes osteointegrados en los estudios analizados, el 4.6% corresponderían a pacientes que no eran consumidores de ISRS, frente a la incidencia del 10.6% en pacientes que tomaban de manera periódica estos fármacos. Analizando la validez de los datos registrados, 3 de los seis estudios poseían resultados estadísticamente significativos. En este conjunto de trabajos también se establecía la necesidad de diagnosticar en la anamnesis a aquellos pacientes que de manera habitual toman fármacos ISRS. En este sentido, el trabajo de Curtis en 2019, intentó establecer a través de un consenso utilizando el método Delphi, la identificación y ponderación de los riesgos individuales en implantología oral antes del inicio del tratamiento⁹⁸. Este interesante estudio aporta conclusiones claras: los principales indicadores de riesgo de un tratamiento de implantes serían el consumo habitual de tabaco, la diabetes tipo I o II, los agentes farmacológicos que interfieran con el metabolismo óseo y la existencia de restauraciones cementadas, factores todos que influirían decisivamente en la duración a largo plazo de los tratamientos con implantes osteointegrados; insistiendo en evaluar el riesgo individual y el riesgo agregado.

Los estudios de Carr⁹⁹ han reflejado que no se puede encontrar una relación estadísticamente significativa entre el consumo habitual de fármacos – Bisfosfonatos, antidepresivos, sedantes, antihipertensivos – y el fracaso mediato o inmediato de los implantes

osteointegrados. Sin embargo, aclara que existen factores intercurrentes, como pueden ser el descontrol del consumo de fármacos existente en pacientes de edad avanzada, las numerosas interacciones que se producen en este sector de población por la frecuencia de la polimedicación y las numerosas patologías asociadas. Sin embargo, refieren q sí se podría determinar un aumento de las complicaciones relacionadas a los fármacos que interfieren el proceso de coagulación durante la fase quirúrgica de inserción de los implantes.

Nuestra muestra, una vez seleccionada, estaba integrada por un total de 170 pacientes (92 mujeres [54.12%] y 78 hombres [45.88%]) a los cuales se insertaron 573 implantes dentales (ID). La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 61 años. Aunque el porcentaje de fracasos de implantes en función del sexo de los pacientes no tuvo significancia estadística (11.96% en mujeres vs 12.82 % en hombres), las mujeres consumían 2,26 veces más ISRS que los hombres. En este sentido, en el estudio de Altay³⁶, las mujeres tenían 4,2 veces más probabilidades de ser usuarias de ISRS que los hombres, y si bien se encontró que esta diferencia era estadísticamente significativa ($p = 0,001$), quedan sin aclarar de una manera determinante si este aumento del consumo tenía una repercusión directa sobre el incremento del fracaso de los implantes.

Trabajos previos de Chrcanovic⁸ habían establecido un incremento de la pérdida de hueso marginal en hombres tras el consumo habitual de ISRS, sin embargo, además de que sus resultados apenas tenían significación estadística, existen múltiples factores que pueden justificar la pérdida de hueso periimplantario o marginal, y sería muy complicado poderlo atribuir exclusivamente al influjo de los fármacos inhibidores de la serotonina.

En varios estudios recientes con animales¹⁰⁰ realizados por el grupo de investigación de Howie, pudieron establecer que la exposición continuada al ISRS Setralina, disminuye la cicatrización ósea con una disminución paralela del grosor trabecular, lo que provoca a su vez una disminución de las trabéculas y genera amplias disfunciones de los osteoclastos, al tiempo que aumentarían de

manera significativa la formación de fibras colágenas maduras, señalando de manera explícita que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían alterar el proceso natural de cicatrización ósea, promoviendo la formación de otros tejidos diferentes al hueso normal.

Por lo que respecta al diámetro y longitud de los implantes insertados en nuestro estudio, la mediana del diámetro fue de 4 mm (rango = 3,50 – 4), mientras que la longitud fue de 11 mm (rango = 10 – 12 mm). En cuanto a las características de los implantes dentales tan sólo se halló una relación estadísticamente significativa entre la longitud y el fracaso de los implantes, observándose que los implantes fracasados presentaban una mediana de 10 mm, mientras que los no fracasados de 12 mm ($p = 0.001$). Los estudios de Manzano²⁰ no reflejan resultados estadísticamente significativos acerca de la influencia del diámetro y la longitud de los implantes en el incremento del fracaso en implantología oral. Tampoco los trabajos de Alsaadi¹⁰¹, nos han ofrecido grandes diferencias con nuestro estudio, aunque si hace una referencia explícita en el sentido de que la utilización de implantes osteointegrados cuya longitud es menor de 10 mm, aumentaría de manera importante la probabilidad de fracaso de estos tratamientos, especialmente cuando se trata de rehabilitaciones fijas sobre 6 u 8 implantes o el sistema *All on Four*.

En nuestro estudio, la longitud del implante también influyó sobre las tasas de supervivencia de los mismos, de tal manera que los implantes menores o iguales a 10 mm de longitud presentaron una tasa de supervivencia del 92.90% frente al 96.50% en aquellos de más de 10 mm.

Si analizamos los criterios que nos permiten establecer el fracaso de un tratamiento con implantes⁹⁰, en nuestra muestra el signo clínico más habitual ha sido la movilidad (45.71%) al que le siguen de forma decreciente la pérdida ósea (34.29%), la supuración (17.14%), la periimplantitis apical (8.57%), la exfoliación del implante (2.86%) y el dolor (2.86%), todos ellos compatibles con los numerosos estudios reflejados en la literatura¹⁰². Por otra parte, tal como señalamos en el apartado de resultados, la proporción de exfoliación / pérdida

implante si presentó diferencias significativas al comparar por utilización o no de ISRS con p-valor 0,044, donde las proporciones fueron 23,08% para el uso ISRS vs 0% no uso ISRS.

El hábito de consumo de tabaco, es un claro predictor de la permanencia de un implante en el área oral. Los productos de degradación del tabaco aumentan la agregación plaquetaria, disminuyen los niveles de prostaciclina microvascular e inhiben de manera selectiva la función de fibroblastos, eritrocitos y macrófagos. Por otra parte, el monóxido de carbono se une a la hemoglobina de una manera más sencilla que el oxígeno, desplazando así el oxígeno de la molécula y reduciendo, por tanto, la tensión de oxígeno de los tejidos, cuya consecuencia inmediata es la alteración de la dinámica tisular en el proceso de cicatrización de los tejidos duros y blandos periimplantarios.¹⁰³

Sin embargo, otros autores como Naseri¹⁰⁴ sugieren que el tabaco por sí solo no puede ser considerado un factor determinante en el fracaso a corto – medio plazo de los implantes osteointegrados, y que precisamente como en nuestro estudio, es la asociación del tabaco con otras variables como la longitud del implante, el consumo de inhibidores de la serotonina, las enfermedades sistémicas del paciente o factores mecánicos de carga y estabilidad, las que en su concausalidad van a favorecer el aumento del número de implantes fracasados. Si analizamos nuestros resultados estadísticos, podemos comprobar como la curva de supervivencia en la variable fumador o no, se observan diferencias significativas con p-valor 0,025, observándose para fumadores al final del seguimiento una tasa de éxito de implantes de 91,4%, mientras que para los no fumadores la tasa de éxito alcanzada fue de 96,5%.

Por lo que respecta a la influencia de las enfermedades sistémicas de nuestros pacientes y su asociación con el consumo habitual de ISRS, podemos aclarar que, con respecto a la diabetes, la enfermedad más asociada con el fracaso en implantología, los últimos metaanálisis de Moraschini¹⁰⁵ señalan que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de los implantes dentales comparando pacientes diabéticos y no diabéticos. Sí existe un ligero

incremento de pérdida ósea marginal en los diabéticos, pero ya aclaramos en otro apartado de esta discusión, que existían numerosos factores colaterales que la podrían justificar.

Tampoco existen evidencias de una diferencia importante del fracaso en implantes osteointegrados, comparando grupos de diabéticos del tipo I y II, sin embargo, sí parece existir un incremento notable de los fracasos en implantes en pacientes diabéticos, cuando se trata de estructuras protésicas complejas o bien diseños y planificaciones que incluyen un gran número de implantes en cada maxilar. Estos datos han sido corroborados en nuestro estudio, ya que hemos podido observar una mayor tasa de fracaso de los implantes osteointegrados en pacientes diabéticos (diabéticos = 16,67%; No diabéticos = 5,52%; $p = 0,030$). De todas maneras, hemos podido comprobar como la mayor parte de nuestros pacientes tenían un control exhaustivo de su enfermedad, razón que justifica porque en la actualidad se considera que el mantenimiento de unas cifras normales o aceptables de glucosa, es el factor de predicción más importante para determinar la duración de los implantes en el hueso alveolar. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de fracasos en los pacientes que se encontraban a tratamiento crónico por su hipertensión arterial, (HTA) (HTA = 7%; No HTA = 93%; $p = 0,682$).

La pérdida ósea periimplantaria debe ser considerada como de etiología multifactorial y tanto la infección bacteriana como la sobrecarga mecánica, son factores contribuyentes, aunque no existan evidencias de cuál de las dos es la que inicia realmente el proceso¹⁰⁶. Paralelamente, cuando además de algún factor de riesgo de los ya citados en esta discusión, coexiste con una escasa calidad ósea, el efecto que se produce en cuanto a pérdida de implantes es multiplicatorio o exponencial y no sumatorio. Corroborando este concepto, el análisis univariante de nuestro estudio encuentra significancia estadística en la influencia del consumo habitual de ISRS, el tabaco, la longitud de los implantes insertados y la diabetes en el fracaso de implantes. Así mismo, el análisis multivariante, al considerar las cuatro variables antes señaladas, establece un riesgo ajustado de 3,04 veces más probabilidad de presentar fracaso de implante en

pacientes que consumen ISRS, respecto a pacientes que no consumen estos fármacos, con p-valor de 0,021. Aunque la longitud ≤ 10 mm no fue significativo, el p-valor 0,052 se ubicó muy cerca del nivel de significación 0,05, por tanto, es importante reportar el riesgo ajustado, donde longitud ≤ 10 mm presentó 2,40 veces más probabilidad de presentar fracaso de implante con respecto a la longitud > 10 mm.

A la luz de lo expuesto, es una tarea muy compleja analizar por separado cada una de las variables que pueden influir en el fracaso de un implante osteointegrado tras el consumo frecuente de fármacos ISRS. Por una parte, es muy difícil calibrar la influencia que cada una de ellas tienen en el proceso y, por otra parte, lo más frecuente es que se produzca la actuación de varios factores en el proceso de alteración de la estructura tisular periimplantaria, de manera simultánea.

Limitaciones y futuras líneas de investigación:

La principal limitación encontrada en nuestro trabajo, así como en los trabajos precedentes, radica en que el estudio del grupo de ISRS no recoge la dosis medicamentosa de la pauta de cada paciente, ni el tiempo de ingesta antes y después de la colocación de implantes.

Con este punto de partida, se podría valorar también la relación con los nuevos fármacos antidepresivos con acción multimodal (capacidad para modular varios neurotransmisores: serotonina, dopamina, noradrenalina, histamina, glutamato y GABA).

Sería deseable realizar estudios con muestras más amplias y de rigor metodológico, encaminados a generar guías o protocolos de actuación según principio activo, dosis y tiempos de tratamientos.

Con los resultados obtenidos se sientan las bases para una línea de investigación futura orientada a profundizar en estos aspectos, con el objetivo de mejorar la evidencia disponible y disminuir la incertidumbre en la práctica clínica.

7 CONCLUSIONES

Con las limitaciones de nuestro estudio, respecto a los objetivos secundarios podemos concluir que:

- 1- El sexo, la edad de los pacientes de la muestra y la localización del implante en la cavidad oral, no influyeron en el fracaso de los implantes.
- 2- La longitud presentó diferencias significativas al comparar entre fracaso o no del implante con p-valor 0,001, para implantes \leq de 10 mm, sin embargo, el diámetro no influyó en el fracaso.
- 3- La edad presentó diferencias significativas (p-valor $<0,001$) en cuanto al consumo de ISRS. (mediana 67 años para los que usan ISRS vs 60 años para los que no)
- 4- El consumo de ISRS aumenta el riesgo de fracaso de implantes de forma significativa p-valor $<0,001$.
- 5- El uso de ISRS no influyó de forma significativa en el tipo fracaso de implantes, sin embargo, el 45,45% de los fracasos tempranos utilizaron ISRS vs 33,33% de los fracasos tardíos.
- 6- Respecto a la relación de los factores sistémicos y el fracaso de implantes se observaron diferencias significativas:
 - Mayor proporción de fracasos en los pacientes que tomaban ISRS respecto a los que no (p-valor $<0,001$). (18,31 % en ISRS vs 4,38% en los que no)
 - Mayor proporción de fracasos entre los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos. (p-valor 0,003) (16,67 % diabéticos vs 5,52 % no)
- 7- En el análisis de supervivencia, se observó una diferencia significativa en:

- los pacientes consumidores de ISRS, con una tasa de éxito de 84,3 % al final del seguimiento (p-valor 0,00014) (vs 96%)
 - los pacientes fumadores, con una tasa de éxito de 91,4 % al final del seguimiento (p-valor 0,025) (vs 96,5%)
 - los pacientes diabéticos, con una tasa de éxito del 81,6 % (p-valor 0,00088) (vs 95,2%)
 - implantes ≤ 10 mm, con una tasa de éxito de 92,9 % al final del seguimiento (p-valor 0,030) (vs 96,5%)
- 8- En el análisis univariante, se observó que el uso de ISRS (p-valor $<0,001$), la diabetes (p-valor 0,002), el ser fumador (p-valor=0,029) y longitud ≤ 10 mm (p-valor=0,037) fueron factores de riesgo para el fracaso de implante. Concretamente, el uso de ISRS presentó 4,53 veces más riesgo de fracaso de implante al igual que la diabetes, mientras el hábito tabáquico presentó 2,44 veces más riesgo y la longitud ≤ 10 mm 2,55 veces más de riesgo.
- 9- El consumo de ISRS fue el factor predominante en el análisis multivariado (p-valor 0,003), presentando un riesgo ajustado de 3,04 veces más de probabilidad de fracaso de implantes en relación con el hábito de fumar, la longitud del implante y la diabetes.

Respecto al objetivo principal, podemos concluir que existe una relación significativa entre el consumo continuado de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el incremento del fracaso en pacientes portadores de implantes osteointegrados.

8 BIBLIOGRAFÍA.

1. Giannobile WV, Lang NP. Are Dental Implants a Panacea or Should We Better Strive to Save Teeth? *Journal of dental research*. 2016 Jan;95(1):5–6.
2. Baqain ZH, Moqbel WY, Sawair FA. Early dental implant failure: risk factors. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2012 Apr;50(3):239–43.
3. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Factors Influencing Early Dental Implant Failures. *Journal of dental research*. 2016;95(9):995–1002.
4. 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. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2011 Jul 1;16(4):e514-7.
5. Donos N, Calciolari E. Dental implants in patients affected by systemic diseases. *British dental journal*. 2014 Oct;217(8):425–30.
6. Srinivasan M, Meyer S, Mombelli A, Müller F. Dental implants in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*. 2017 Aug;28(8):920–30.
7. Negri M, Galli C, Smerieri A, Macaluso GM, Manfredi E, Ghiacci G, Toffoli A, Bonanini M, Lumetti S. The effect of age, gender, and insertion site on marginal bone loss around endosseous implants: results from a 3-year trial with premium implant system. *Biomed Res Int*. 2014;2014:369051.
8. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants inserted in male versus female patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of oral rehabilitation*. 2015 Sep;42(9):709–22.

9. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *Journal of dentistry*. 2013 Mar;41(3):195–206.
10. Chen H, Liu N, Xu X, Qu X, Lu E. Smoking, Radiotherapy, Diabetes and Osteoporosis as Risk Factors for Dental Implant Failure: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2013 Aug 5;8(8):e71955.
11. Marchand F, Raskin A, Dionnes-Hornes A, Barry T, Dubois N, Valéro R, et al. Dental implants and diabetes: conditions for success. *Diabetes & metabolism*. 2012 Feb;38(1):14–9.
12. Guobis Z, Pacauskiene I, Astramskaite I. General Diseases Influence on Peri-Implantitis Development: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2016 Sep 9;7(3):e5.
13. DeBaz C, Hahn J, Lang L, Palomo L. Dental Implant Supported Restorations Improve Quality of Life in Osteoporotic Women. *Int J Dent*. 2015;2015:451923
14. Sima Kiani SMRBM and SK. The Effect of Common Local and Systemic Conditions on Dental Implant osseointegration: A Review of Literature. *Avicenna J Dent Res*. 2015 Dec 12;7(2).
15. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental Implants in Patients Receiving Chemotherapy: A Meta-Analysis. *Implant dentistry*. 2016 Apr;25(2):261–71.
16. Gu L, Wang Q, Yu Y-C. Eleven dental implants placed in a liver transplantation patient: a case report and 5-year clinical evaluation. *Chinese medical journal*. 2011 Feb;124(3):472–5.
17. Ponce Marón P, Ramos-Pilco E, Aldana Cáceres A, Allasi Tejada G. Supervivencia de implantes dentales en pacientes con infección por VIH. *Revista Odontológica Basadrina*. 2021 Nov 11;5(2):42–51.
18. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive

- summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011 Nov;142(11):1243-51
19. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65(3):369-76.
 20. Manzano G, Montero J, Martín-Vallejo J, del Fabbro M, Bravo M, Testori T. Risk Factors in Early Implant Failure: A Meta-Analysis. *Implant dentistry.* 2016 Apr;25(2):272–80.
 21. Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S. Oxygen sufficiency in the gingiva of smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of periodontology.* 2000 Dec;71(12):1846–51.
 22. Velasco Ortega E, Monsalve Guil L, Jiménez Guerra A, Segura Egea JJ, Matos Garrido N, Moreno Muñoz J. El tratamiento con implantes dentales en los pacientes adultos mayores. *Avances en Odontoestomatología.* 2015 Jun;31(3):217–29.
 23. Klemetti E, Kolmakow S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofacial Radiology.* 1997 Jan;26(1):22–5.
 24. Rao T, Rao W. Bone classification: clinical-histomorphometric comparison. *Clinical Oral Implants Research.* 1999 Feb;10(1):1–7.
 25. Ulm CW, Kneissel M, Hahns M, Solar P, Matejka M, Donath K. Characteristics of the cancellous bone of edentulous mandibles. *Clinical Oral Implants Research.* 1997 Apr;8(2):125–30.
 26. Ichikawa T, Kanitani H, Wigianto R, Kawamoto N, Matsumoto N. Influence of bone quality on the stress distribution. *Clinical Oral Implants Research.* 1997 Feb;8(1):18–22.
 27. Misch CE. Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive boen loading. *The International journal of oral implantology: implantologist.* 1990;6(2):23–31.

28. J. de Elio Oliveros et al. Capacidad predictiva de la estabilidad primaria de implantes mediante estudio radiológico. *Revista Española Odontoestomatológica de Implantes*. 2019;23(1)
29. Schulte W, Lukas D. The Periotest method. *International dental journal*. 1992 Dec;42(6):433–40.
30. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *The International journal of prosthodontics*. 1998;11(5):491–501.
31. Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clinical oral implants research*. 1996 Sep;7(3):261–7.
32. Jung RE, Al-Nawas B, Araujo M, Avila-Ortiz G, Barter S, Brodala N, et al. Group 1 ITI Consensus Report: The influence of implant length and design and medications on clinical and patient-reported outcomes. *Clinical oral implants research*. 2018 Oct;29 Suppl 16:69–77.
33. Gupta B, Acharya A, Pelekos G, Gopalakrishnan D, Kolokythas A. Selective serotonin reuptake inhibitors and dental implant failure—A significant concern in elders? *Gerodontology*. 2017 Dec;34(4):505–7.
34. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Is the intake of selective serotonin reuptake inhibitors associated with an increased risk of dental implant failure? *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2017 Jun;46(6):782–8.
35. Deepa, Mujawar K, Dhillon K, Jadhav P, Das I, Singla YK. Prognostic Implication of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Osseointegration of Dental Implants: A 5-year Retrospective Study. *The journal of contemporary dental practice*. 2018;19(7):842–6.
36. Altay MA, Sindel A, Özalp Ö, Yildirimyan N, Kader D, Bilge U, et al. Does the Intake of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Negatively Affect Dental Implant Osseointegration? A

- Retrospective Study. *The Journal of oral implantology*. 2018 Aug;44(4):260–5.
37. Carr AB, Gonzalez RLV, Jia L, Lohse CM. Relationship between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Dental Implant Failure. *Journal of prosthodontics: official journal of the American College of Prosthodontists*. 2019 Mar;28(3):252–7.
 38. Wu X, Al-Abedalla K, Rastikerdar E, Abi Nader S, Daniel NG, Nicolau B, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and the Risk of Osseointegrated Implant Failure. *Journal of Dental Research*. 2014 Nov 3;93(11):1054–61.
 39. Chávez- León Enrique, Ontiveros Uribe Martha Patricia, Serrano Gómez Carlos. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud Ment [revista en la Internet]*. 2008 Aug;31(4).
 40. Padín JJ, Lozano M, Sabán Ruiz J. Depresión(I). *El médico* 2001.
 41. Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique JF, Peña C, Aldama J, Samaniego Rodríguez C, Menéndez Arango J, et al. A community mental health survey in Cantabria: a general description of morbidity. *Psychological medicine*. 1987 Feb;17(1):227–41.
 42. Angst J. ¿Cuál es la recurrencia y el pronóstico de la enfermedad depresiva? En: Montgomery S y Rouillon F, editores. *Tratamiento a largo plazo de la depresión*. Chichester: John Wiley Sons; 1992. p.11-23
 43. Alonso MP, de Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. [Evolution of antidepressive drug consumption in Spain. The impact of selective serotonin re-uptake inhibitors]. *Medicina clinica*. 1997 Feb 8;108(5):161–6.
 44. Baena Díez JM et al. Evolución del tratamiento farmacológico de las depresiones (1989-1996): la irresistible ascensión de los inhibidores de la recaptación de serotonina. *Medicina familiar y comunitaria*. 1999;9(2).
 45. Serna Arnáiz C, Galván Santiago L, Gascó Eguíluz E, Santafé Soler P, Martín Gracia E, Vila Parrot T. [Evolution in consumption

- of anti-depressants during the years 2002 to 2004]. *Atencion primaria*. 2006 Nov 15;38(8):456–60.
46. Sainz de Rozas Aparicio Carlos RCDMTDMAI Alfonso. Evolución del consumo de fármacos antidepresivos en las áreas sanitarias de la Rioja y Zamora durante el período 1997-2001. *Rev Esp Salud Publica*. 2004 Oct;78(5):631–45.
 47. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10128):1357–66.
 48. Boseley S. The drugs do work: antidepressants are effective, study shows. *The Guardian*. 2018. Disponible en: <https://www.theguardian.com/science/2018/feb/21/the-drugs-do-work-antidepressants-are-effective-study-shows>
 49. Joanna Moncrieff. Challenging the new hype about antidepressants. [Entrada de blog]. Disponible en: <https://joannamoncrieff.com/2018/02/24/challenging-the-new-hype-about-antidepressants/>
 50. Kirsch I. Antidepressants and the Placebo Effect. *Zeitschrift fur Psychologie*. 2014;222(3):128–34.
 51. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS medicine*. 2008 Feb;5(2):e45.
 52. McCormack J, Korownyk C. Effectiveness of antidepressants. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;360:k1073.
 53. Neuroskeptic. About that new antidepressant study. *Discover Magazine*. Disponible en: <http://blogs.discovermagazine.com/neuroskeptic/2018/02/24/about-antidepressant-study/#.WqK-j1TOXIU>
 54. Subdirección General de Información Sanitaria. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de

- psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP Series 2. (Publicación en Internet). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.
55. National Institute for health and care Excellence: Clinical Guidelines. Depression in adults. Recognition and management. [Internet]. National Institute for health and care Excellence., editor. London; 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
 56. O'Donnell J SR. Tratamiento farmacológico de la depresión y los trastornos de ansiedad. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B., Goodman & Gilman, editors. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12e. Madrid: Mc Graw Hill 2017; p. 397–416.
 57. Mochcovitch MD, Nardi AE. Selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: a systematic review of placebo-controlled studies. *Expert review of neurotherapeutics*. 2010 Aug;10(8):1285–93.
 58. P.A. Soler Insa OSMGS. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento: *Psiquiatría biológica: Publicación oficial de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*. 2008;15(4):101–8.
 59. Jufe G. Antidepresivos. In: *Psicofarmacología práctica*. 3ra ed. Buenos Aires: Polemos; 2012. p. 35–197.
 60. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther*. 2003 Jul-Aug;29(4):289-96.
 61. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis GI. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2014 Jun;109(6):811–9.

62. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *The American journal of emergency medicine*. 2003 Sep;21(5):353–421.
63. Silva H, Martínez JC. [Do antidepressants really increase suicide rates in childhood and adolescence?]. *Revista medica de Chile*. 2007 Sep;135(9):1195–201.
64. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 Feb 19;330(7488):385.
65. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 Feb 19;330(7488):396.
66. Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *Journal of affective disorders*. 2006 Aug;94(1–3):3–13.
67. Hall WD, Lucke J. How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? *Aust N Z J Psychiatry*. 2006 Nov-Dec;40(11-12):941-50
68. Fornaro M, Anastasia A, Valchera A, Carano A, Orsolini L, Vellante F, et al. The FDA “Black Box” Warning on Antidepressant Suicide Risk in Young Adults: More Harm Than Benefits? *Frontiers in Psychiatry*. 2019 May 3;10.
69. Public Health Agency of Canada. [Internet]. Available from: www.hc-sc.gc.ca

70. Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. *PLoS medicine*. 2006 Sep;3(9):e372.
71. Nitzan U, Bekerman T, Becker G, Lichtenberg P, Lev-Ran S, Walter G, et al. Physician perception regarding side-effect profile at the onset of antidepressant treatment: a survey of Israeli psychiatrists and primary care physicians. *Annals of general psychiatry*. 2016;15:5.
72. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *The American journal of psychiatry*. 2003 Apr;160(4):790–2.
73. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*. 2004 Jul 21;292(3):338–43.
74. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet (London, England)*. 2004 Apr 24;363(9418):1341–5.
75. Furlan PM, ten Have T, Cary M, Zemel B, Wehrli F, Katz IR, et al. The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biological psychiatry*. 2005 Apr 15;57(8):911–7.
76. Szekely T. Elderly patients, use of antidepressants, and hip fracture. *Lancet (London, England)*. 1998 Aug 1;352(9125):400–1; author reply 401-2.
77. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Archives of internal medicine*. 2007 Jan 22;167(2):188–94.
78. Bliziotis MM, Eshleman AJ, Zhang XW, Wren KM. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone*. 2001 Nov;29(5):477–86.

79. Battaglini R, Fu J, Späte U, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L, et al. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004 Sep;19(9):1420–31.
80. Gustafsson BI, Thommesen L, Stunes AK, Tommeras K, Westbroek I, Waldum HL, et al. Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *Journal of cellular biochemistry*. 2006 May 1;98(1):139–51.
81. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Actualización No. 375. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). [Internet]. 2021. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_375_COVID-19.pdf
82. Raviola G, Rose A, Fils-Aimé JR, Thérosmé T, Affricot E, Valentin C, et al. Development of a comprehensive, sustained community mental health system in post-earthquake Haiti, 2010-2019. *Global mental health (Cambridge, England)*. 2020;7:e6.
83. ONU MUJERES. La pandemia en la sombra: violencia contra las mujeres durante el confinamiento. [Internet]. 2021 Available from: <https://www.unwomen.org/es/news/in-focus/in-focus-gender-equality-in-covid-19-response/violence-against-women-during-covid-19>
84. Salas-Nicás S, Llorens-Serrano C, Navarro A, Moncada S. Condiciones de trabajo, inseguridad y salud en el contexto del COVID-19: un estudio de la población asalariada. [Internet]. Barcelona: UAB, ISTAS-CCOO; 2020 Disponible en: <https://www.ccoo.es/5a2456b71be76180daaf0ffd563d62eb000001.pdf>
85. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2019;34:s35–49.

86. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007 Oct 20;335(7624):806–8.
87. Tamimi I, Ojea T, Sanchez-Siles JM, Rojas F, Martin I, Gormaz I, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and the risk of hip fracture in Alzheimer’s disease patients: a case-control study. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012 Jul;27(7):1518–27.
88. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *Journal of clinical periodontology*. 1995 Mar;22(3):229–34.
89. Directrices de redacción de tesis EDI Saude gal. 2021 (In Disponible en: https://www.usc.gal/export9/sites/webinstitucional/gl/centros/ciedus/doutoramento/descargas/Acordos/Directrices-redaccion-teses_EDI-Saude_gal.pdf)
90. Misch CE, Perel ML, Wang H-L, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, et al. Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant dentistry*. 2008 Mar;17(1):5–15.
91. Coşgunarslan A, Aşantoğrol F, Soydan Çabuk D, Canger EM. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the human mandible. *Oral radiology*. 2021;37(1):20–8.
92. Gupta B, Acharya A, Singh S, Brazzoli S, Ghorab M, Malik S, et al. Evaluation of jawbone morphology and bone density indices in panoramic radiographs of selective serotonin reuptake inhibitor users: a preliminary study. *Dento maxillo facial radiology*. 2019 Jan;48(1):20170360.
93. Perea-Pérez B, Santiago-Sáez A, García-Marín F, Labajo González E. Proposal for a “surgical checklist” for ambulatory oral surgery.

- International journal of oral and maxillofacial surgery. 2011 Sep;40(9):949–54.
94. Perea-Pérez B, Santiago-Sáez A, García-Marín F, Labajo-González E, Villa-Vigil A. Patient safety in dentistry: dental care risk management plan. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2011 Sep 1;16(6):e805-9.
 95. Perea-Pérez B, Labajo-González E, Santiago-Sáez A, Albarrán-Juan E, Villa-Vigil A. Analysis of 415 adverse events in dental practice in Spain from 2000 to 2010. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2014 Sep 1;19(5):e500-5.
 96. Anuario oficial de reclamaciones y denuncias del Ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de A Coruña. 2019 – 2020. Informe a la Asamblea General Ordinaria. A Coruña: Josman; 2021.
 97. Tarfa RA, Melder K, Mady LJ, Eibling D. Is mandibular osteomyelitis a sequela of SSRI-induced dental implant failure? A systematic review & case report. *Am J Otolaryngol*. 2022 Jan-Feb;43(1):103236.
 98. Curtis DA, Lin GH, Fishman A, Sadowsky SJ, Daubert DM, Kapila Y, Sharma AB, Conte GJ, Yonemura CY, Marinello CP, Kao R. Patient-Centered Risk Assessment in Implant Treatment Planning. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019 March/April;34(2):506–520.
 99. Carr AB, Revuru VS, Lohse CM. Risk of Dental Implant Failure Associated With Medication Use. *Journal of prosthodontics: official journal of the American College of Prosthodontists*. 2019 Aug;28(7):743–9.
 100. Howie RN, Herberg S, Durham E, Grey Z, Bennfors G, Elsalanty M, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitor sertraline inhibits bone healing in a calvarial defect model. *International journal of oral science*. 2018;10(3):25.
 101. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant

- failures, up to abutment connection. *Journal of clinical periodontology*. 2007 Jul;34(7):610–7.
102. García-Calderón M CTJGRDTLD. Diagnóstico y tratamiento de las periimplantitis. . *Avances en Periodoncia e Implantología oral*. 2004 Apr;16(1):9–18.
 103. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Küchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2007 Jun;34(6):523–44.
 104. Naseri R, Yaghini J, Feizi A. Levels of smoking and dental implants failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2020;47(4):518–28.
 105. Moraschini V, Barboza ESP, Peixoto GA. The impact of diabetes on dental implant failure: a systematic review and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2016 Oct;45(10):1237–45.
 106. Sánchez-Gárces MA, Gay-Escoda C. Periimplantitis. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2004;9 Suppl:69–74; 63–9.

9 ANEXOS

9.1 FICHA DE RECOGIDA DE DATOS PARA ESTUDIO CLÍNICO.

1.	Edad
2.	Sexo
3.	Número de implantes colocados
4.	Número de implantes fracasados
5.	Localización
6.	Diámetro
7.	Longitud
8.	Fecha de colocación de implante
9.	Fecha de colocación de prótesis
10.	Fecha de aparición de complicación
11.	Tiempo transcurrido hasta la explantación
12.	Signo clínico en momento de explantación
13.	Fecha reposición - si se produce -
14.	Opción terapéutica posterior al fracaso
15.	Hábito de fumar
16.	Alergias
17.	Hipertensión arterial
18.	Diabetes
19.	Colesterol
20.	Fracasos previos
21.	ISRS

Paciente número _____

Otros patologías o datos relevantes:

9.2 TABLAS ESTADÍSTICAS

Tabla 1. Características de los implantes por fracaso o no de los mismos

		Percentiles								
		Percentiles								
Fracaso_implante		Percentiles								
		5	10	25	50	75	90	95		
Promedio ponderado Definición 1	Edad	Sí	46,00	46,00	51,25	63,50	69,75	70,00	75,25	64 (51-70)
		No	41,00	45,50	53,00	61,00	68,00	78,00	82,00	61 (53-68)
	No Imp x paciente	Sí	2,25	3,00	3,25	6,00	7,75	13,50	16,00	6 (3-8)
		No	1,00	2,00	3,00	4,50	8,00	11,00	13,00	5 (3-8)
	Tiempo carga	Sí	0,0000	1,5167	3,7417	4,5667	5,4500	8,2167	9,0167	5 (4-5)
		No	3,2667	3,5000	4,0000	4,7000	5,8333	7,9333	10,8500	5 (4-6)
	Diametro	Sí	3,5000	3,5000	4,0000	4,0000	4,0000	5,0000	5,0000	4 (4-4)
		No	3,5000	3,5000	3,7500	4,0000	4,0000	5,0000	5,0000	4 (4-4)
Long	Sí	6,000	6,000	8,000	10,000	11,500	13,000	13,000	10 (8-12)	
	No	8,000	8,000	10,000	11,500	11,500	13,000	13,000	12 (10-12)	

Tabla 2. Características de los implantes por fracaso o no del total de la muestra

		Percentiles								
Total de la muestra		Percentiles								
		5	10	25	50	75	90	95		
Promedio ponderado Definición 1	Edad	41,00	46,00	53,00	61,00	68,00	77,10	80,10	61 (53-68)	
	No Imp x paciente	1,00	2,00	3,00	5,00	8,00	11,00	13,00	5 (3-8)	
	Tiempo carga	3,2667	3,5000	4,0000	4,7000	5,8333	7,9333	10,5117	5 (4-6)	
	Diametro	3,5000	3,5000	3,7500	4,0000	4,0000	5,0000	5,0000	4 (4-4)	
	Long	8,000	8,000	10,000	10,500	11,500	13,000	13,000	11 (10-12)	

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes por uso de ISRS. Edad

Percentiles								
ISRS			Percentiles					
			5	25	50	75	90	95
Promedio ponderado (Definición 1)	edad	No	41,00	53,00	60,00	68,00	78,00	81,70
		Sí	52,00	61,00	67,00	69,00	70,00	78,20
Bisagras de Tukey	edad	No		53,00	60,00	68,00		
		Sí		61,00	67,00	69,00		

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes por uso de ISRS. Sexo

Tabla cruzada ISRS*Sexo					
			ISRS		Total
			No	Sí	
Sexo	Femenino	Recuento	76	16	92
		% dentro de sexo	82,6%	17,4%	100,0%
	Masculino	Recuento	72	6	78
		% dentro de sexo	92,3%	7,7%	100,0%
Total		Recuento	148	22	170
		% dentro de sexo	87,1%	12,9%	100,0%

Tabla 5. Comparación del uso ISRS según tipo de fracaso

Tabla cruzada Carga si o no*ISRS					
			ISRS		Total
			No	Sí	
Carga si o no	0	Recuento	6	5	11
		% dentro de carga si o no	54,5%	45,5%	100,0%
	1	Recuento	16	8	24
		% dentro de carga si o no	66,7%	33,3%	100,0%
Total		Recuento	22	13	35
		% dentro de carga si o no	62,9%	37,1%	100,0%

Tabla 6. Criterios de fracaso de implantes por uso o no de ISRS. Exfoliación.

		Tabla cruzada			
			ISRS uso		Total
			No	Si	
Exfoliación/pérdida imp	No	Recuento	22	10	32
		% dentro de ISRS uso	100,0%	76,9%	91,4%
	Si	Recuento	0	3	3
		% dentro de ISRS uso	0,0%	23,1%	8,6%
Total		Recuento	22	13	35
		% dentro de ISRS uso	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 7. Características de los implantes por fracaso o no de los mismos. Localización

Tabla cruzada localización*Fracaso implante					
			Fracaso implante		Total
			Si	No	
Localización	Anterior maxilar	Recuento	6	74	80
		% dentro de local	7,5%	92,5%	100,0%
		% dentro de Fracaso implante	17,1%	13,8%	14,0%
	Posterior maxilar	Recuento	12	212	224
		% dentro de local	5,4%	94,6%	100,0%
		% dentro de Fracaso implante	34,3%	39,4%	39,1%
	Anterior mandibular	Recuento	2	39	41
		% dentro de local	4,9%	95,1%	100,0%
	% dentro de Fracaso implante	5,7%	7,2%	7,2%	
Posterior mandibular	Recuento	15	213	228	
	% dentro de local	6,6%	93,4%	100,0%	
	% dentro de Fracaso implante	42,9%	39,6%	39,8%	
Total	Recuento	35	538	573	
	% dentro de local	6,1%	93,9%	100,0%	
	% dentro de Fracaso implante	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 8. Análisis univariado y multivariante para el fracaso de implantes

Tabla cruzada HTA*Fracaso_implante			Fracaso_implante	
			Sí	No
HTA	No	Recuento	28	445
		% dentro de hpta	5,9%	94,1%
	Sí	Recuento	7	93
		% dentro de hpta	7,0%	93,0%
Total		Recuento	35	538
		% dentro de hpta	6,1%	93,9%
Total	Recuento	35	538	573
	% dentro de Hta	6,1%	93,9%	100,0%
	% dentro de Fracaso_implante	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 9 Análisis univariado y multivariante para el fracaso de implantes

Variables en la ecuación								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
ISRS	1,113	0,484	5,295	1	0,021	3,043	1,179	7,852
diabetes	0,877	0,568	2,384	1	0,123	2,404	0,790	7,319
fumador	0,724	0,406	3,176	1	0,075	2,062	0,930	4,571
long1	0,809	0,426	3,608	1	0,057	2,246	0,975	5,174



9.3 CUESTIONARIO DE SALUD.

Fecha:

Nº de ficha:

DATOS PERSONALES

- NOMBRE:
- APELLIDOS
- FECHA DE NACIMIENTO:
- N.I.F:
- PROFESIÓN:

DOMICILIO A EFECTOS DE COMUNICACIONES SE AUTORIZAN LOS SIGUIENTES:

CALLE:
MUNICIPIO:
CÓDIGO POSTAL:

PROVINCIA:
CORREO ELECTRÓNICO:
TELÉFONO MÓVIL: WhatsApp

CUESTIONARIO DE SALUD

1.- Motivo de la consulta:

2.- Fecha de su última revisión dental:

3.- Fecha de su última limpieza bucal:

4.- Último tratamiento realizado:

5.- Fecha de su última radiografía dental:

9.- Marque cuáles son los hábitos que tiene:

- * Ronca ¿Le dicen que ronca?
- * ¿Respira por la boca?
- * ¿Se muerde el labio?
- * ¿Sujeta cosas con los dientes?

6.- Frecuencia con la que visita al odontólogo:

7.- ¿Cuántas veces se cepilla los dientes al día?

8.- ¿Qué emplea para limpiarse los dientes?

- * ¿Parte cosas con los dientes?
- * ¿Aprieta los dientes? *¿Rechina los dientes?
- * ¿Pone la lengua entre los dientes?

10.- ¿Está satisfecho con su estética dental?

11.- ¿Qué tratamientos, de los siguientes, ya se ha hecho?

- * Endodoncia
- * Ortodoncia
- * Tratamiento de encías
- * Prótesis
- * Fija * Removible * Completa

12.- ¿Ha padecido alguna de las siguientes situaciones?

- * Dolor de cabeza u oído
- * Empastes altos o ásperos
- * Flemones
- * Separación entre dientes
- * Mal aliento
- * Dientes que han cambiado de posición
- * Sangrado de encías
- * Dientes que se mueven
- * Inflamación en la encía
- * Dientes sensibles (frío, calor, dulces) * Dolor en la encía

INFORMACIÓN MÉDICA

1.- Datos médicos de interés:

2.- Enfermedades o patologías hereditarias

3.- ¿Es usted fumador? ¿Ha sido usted fumador?

7.- ¿Tiene dolores articulares en la articulación temporomandibular?

8.- ¿Está usted a tratamiento médico?

9.- ¿Está usted a tratamiento psiquiátrico?

10.- ¿Toma algún medicamento?

11.- ¿Toma algún anticonceptivo u otro medicamento de interés?

12.- ¿Ha padecido alguna de las siguientes enfermedades?

- * Anemia
- * De riñones
- * Ataque cerebral
- * Glaucoma
- * Artritis
- * De hígado
- * Cáncer
- * Tumor
- * De pulmones
- * Depresiones
- * Mareos o desmayos
- * Diabetes
- * Úlceras
- * Epilepsia

13.- ¿Ha recibido alguna vez tratamiento de quimioterapia o radioterapia?

14.- ¿Ha tenido algún problema cardíaco?

- * Arritmias
- * Dolor o presión en el pecho
- * Enfermedad de una válvula cardíaca
- * Infarto
- * Reumatismo del corazón
- * Angina de pecho
- * Soplo cardíaco

15.- ¿Toma algún tipo de anticoagulante? Dosis:

17.- ¿Tiene usted alguna enfermedad contagiosa, como hepatitis, tuberculosis, sida, sífilis u otras?

18.- ¿En alguna ocasión ha padecido una enfermedad grave, ha sido sometido a una intervención quirúrgica o ha estado hospitalizado?

19.- ¿Ha tomado usted un antibiótico en los últimos días?

20.- ¿Está usted embarazada?

21.- Indique si es usted alérgico a alguno de los siguientes medicamentos o elementos:

- | | |
|--|----------------------|
| * Aspirina | * Sulfamidas |
| * Aspirina | * Metronidazol |
| * Barbitúricos, sedantes o tranquilizantes | * Tetraciclinas |
| * Anestésicos locales | * Penicilina |
| * Codeína | * Otros antibióticos |
| * Yodo | |
| * Alergia a algún tipo de metal * Látex | |

22.- ¿Lleva usted alguna prótesis?

23.- En alguna ocasión ha recibido transfusiones sanguíneas?

Firma del paciente:

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, y con la finalidad de cumplir, controlar y ejecutar la prestación sanitaria garantizada en el contrato el paciente consiente expresamente a que sus datos de carácter personal, incluidos los de salud, sean tratados por la clínica. Asimismo, los datos deben ser adecuados, pertinentes y no excesivos para la finalidad.

Adicionalmente, doy mi consentimiento para que mis datos de carácter clínico sean utilizados, de forma anónima, con carácter estadístico, con fines docentes y en proyectos de investigación.

Adicionalmente, los datos personales facilitados, podrán ser tratados para comunicarle citas, remitirle documentación como pruebas diagnósticas etc. o envíos publicitarios y de información comercial, acerca de la clínica, sus actividades, productos, servicios, ofertas promocionales especiales, etc., por diferentes medios, inclusive el SMS, correo electrónico y whatsapp. El tratamiento de los datos con estas finalidades se mantendrá, mientras se mantenga cualquier relación contractual con la clínica. Para ejecutar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de los datos deberá dirigirse a _____.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firmo la presente, en _____ a _____

de 20__

9.5 ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1.	Distribución de la muestra por sexos.	105
Tabla 2.	Distribución de la muestra por edad.....	106
Tabla 3.	Implantes fracasados en cada paciente.....	106
Tabla 4.	Características demográficas de los pacientes por fracaso o no de los implantes.	107
Tabla 5.	Características demográficas de los pacientes por uso de ISRS.	109
Tabla 6.	Localización de los implantes de la muestra en la cavidad oral. Distribución.....	110
Tabla 7.	Características de los implantes por fracaso o no de los mismos.	111
Tabla 8.	Comparación del uso ISRS según tipo de fracaso.....	112
Gráfico 1.	Distribución de la muestra por sexos.....	105
Gráfico 2.	Implantes fracasados en cada paciente	106
Gráfico 3.	Sexo por fracaso o no de los implantes	107
Gráfico 4.	Distribución de los ISRS de la muestra.	108
Gráfico 5.	Características demográficas de los pacientes por uso de ISRS	109
Gráfico 6.	Localización de los implantes de la muestra en la cavidad oral. Distribución.	110
Gráfico 7.	Comparación tipo de fracaso según el uso ISRS	112
Gráfico 8.	Opción terapéutica en los implantes con fracaso.....	113
Gráfico 9.	Comparación de fracaso de implantes por factores sistémicos	114
Gráfico 10.	Criterios de fracaso de implantes por uso o no de ISRS.....	116

Gráfico 11. Curvas de supervivencia para los implantes según uso o no de ISRS.	117
Gráfico 12. Curvas de supervivencia para los implantes según fumador o no.	118
Gráfico 13. Curvas de supervivencia para longitud.	119
Gráfico 14. Curvas de supervivencia para diabetes	120

Los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina bloquean los transportadores de serotonina en las células óseas, causando efectos negativos en el metabolismo óseo, incrementando la diferenciación de osteoclastos e inhibiendo la proliferación de osteoblastos. Como resultado, los ISRS disminuyen la masa y la densidad mineral ósea. Realizamos un Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes tratados con implantes dentales de titanio que habían utilizado al menos durante un año inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antes de la inserción quirúrgica de los implantes, para comprobar la relación entre el consumo prolongado de los ISRS y el fracaso de implantes a corto y medio plazo. Palabras clave: implante dental, fracaso, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, factor de riesgo