Gli antidepressivi SSRI non aumenterebbero il rischio di sanguinamento G-I

Data 26 ottobre 2008
Categoria gastroenterologia

Nessuna correlazione tra il sanguinamento delle vie digestive superiori, diagnosticato endoscopicamente, e l'uso di farmaciantidepressivi.

La serotonina periferica svolge un ruolo importante nella aggregazione piastrinica e nella modulazione del tono vascolare. Gli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) potrebbero, in base al loro meccanismo d'azione, causare complicanze di tipo emorragico e vasospastico.
In studi osservazionali commentati recentemente, l'uso di SSRI ad alta e moderata affinità è stato associato ad un incremento del rischio di sanguinamento gastrointestinale, contrariamente alla terapia con SSRI a bassa affinità o con altri antidepressivi. Il rischio di sanguinamento gastrointestinale viene aumentato ulteriormente dall'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), mentre nei pazienti che assumono contemporaneamente SSRI e cumarinici è stato osservato una aumento del rischio di ospedalizzazione per sanguinamento non gastrointestinale.

Uno studio multicentrico caso-controllo in 18 ospedali in Spagna e Italia, ha stimato il rischio di sanguinamento delle vie digestive superiori in seguito alla terapia con varie classi di farmaci.
Nel presente articolo vengono presentati i risultati relativi all'uso degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SRI), in relazione al grado di inibizione della ricaptazione di serotonina (affinità), alla selettività d'azione e alla dose impiegata*.

I pazienti sono stati reclutati da settembre 1998 fino a dicembre 2001 da 10 ospedali in Spagna e da novembre 1999 sempre fino a dicembre 2001 da 8 ospedali in Italia. I casi erano costituiti da pazienti con età >18 anni ricoverati in ospedale con diagnosi endoscopica di sanguinamento delle vie digestive superiori da ulcera gastrica o duodenale, lesioni acute della parete gastrica, duodenite erosiva o lesioni miste. Venivano esclusi pazienti con diagnosi endoscopica diversa dal sanguinamento a causa delle lesioni sopra citate e quelli che assumevano farmaci anticoagulanti. I controlli erano costituiti da pazienti ricoverati in ospedale per condizioni cliniche acute non correlate all'assunzione dei farmaci di interesse per lo studio, come traumi o interventi di chirurgia elettiva (appendiciti, ernie, adenomi della prostata, cataratte).
Per ogni caso sono stati selezionati fino a 3 controlli matchati per centro, data di ricovero (entro 2 mesi dal caso), sesso ed età (± 5 anni rispetto al caso).

Dopo aver ottenuto il consenso informato, i pazienti sono stati intervistati da monitor specificatamente preparati che hanno utilizzato un questionario strutturato che includeva informazioni dettagliate sui sintomi presenti al momento del ricovero e sulla storia medica precedente, sull'esposizione ad antidepressivi inibitori della ricaptazione di serotonina, alcool e altri farmaci nei 7 giorni precedenti il giorno indice. Quest'ultimo era definito come il giorno in cui erano iniziati i sintomi del sanguinamento gastrointestinale per i casi e il giorno di inizio dei sintomi o del ricovero per i controlli.
I farmaci antidepressivi erano classificati in base all'affinità per il trasportatore della serotonina e alla selettività nei confronti del trasportatore della serotonina rispetto a quello della noradrenalina.
Fluoxetina, paroxetina, sertralina e clomipramina costituivano il gruppo di antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina (SRI) ad alta affinità; amitriptilina, fluvoxamina, citalopram, imipramina, dosulepina costituivano il gruppo ad affinità intermedia e notriptilina, desipramina, trimipramina, maprotilina**, trazodone, mianserina, amoxapina**, bupropione, doxepina, moclobemide e nefazodone** il gruppo a bassa affinità.

L'analisi dei dati è stata eseguita secondo un modello logistico condizionale. Oltre al farmaco antidepressivo nel modello sono state inserite le seguenti variabili: storia precedente di ulcera peptica, dispepsia, sanguinamento gastrointestinale superiore, diabete mellito, fumo, alcool e uso, nella settimana precedente il ricovero o i sintomi, di farmaci inbitori della pompa protonica, sucralfato, nitrati, FANS sistemici e topici, analgesici, antiaggreganti, calcioantagonisti e statine. Per stimare l'effetto del dosaggio degli antidepressivi sono state definite due categorie di dosi in base a quelle generalmente raccomandate.

I risultati dello studio si basano, dopo le esclusioni, su 2783 casi e 7058 controlli.

Globalmente, 134 casi (4.8%) e 276 controlli (3.8%) hanno utilizzato un antidepressivo nella settimana precedente il giorno indice, dando origine ad una stima di Odds Ratio (OR) di 1.05 con intervallo di confidenza (CI 95%) tra 0.80 e 1.38. All'interno di questa popolazione, 84 casi (3%) e 160 controlli (2,2%) hanno utilizzato un antidepressivo ad alta affinità (OR 1.24; CI 0.88-1.76). Classificando gli antidepressivi in base alla selettività, 101 casi (3,6%) e 192 controlli (2,7%) hanno usato un antidepressivo selettivo nella settimana precedente il sanguinamento (OR 1.23; CI 95% 0.90-1.68).
La durata media del trattamento era superiore a tre mesi con tutti gli antidepressivi, sia tra i casi che tra i controlli. Per quanto riguarda gli antidepressivi ad alta affinità, la dose media era simile a quella raccomandata sia nei casi che nei controlli, mentre per gli altri antidepressivi le dosi erano più basse di quelle raccomandate sia nei casi che nei controlli.

Comunque non è stata evidenziata nessuna associazione tra dose e rischio di sanguinamento delle vie digestive

superiori per nessun gruppo di SSRI.

L'analisi per sesso ed età ha evidenziato un leggero aumento del rischio di sanguinamento nei maschi e negli anziani che usavano gli SSRI ad alta affinità rispetto agli altri sottogruppi: OR 1.49; CI 0.88-2.59 nei maschi versus 1.11, CI 0.70-1.76 nelle femmine e OR 1.57, CI 0.97-2.56 per i pazienti con un'età >70 anni rispetto a 1.04, CI 0.63-1.73 nei pazienti con un'età <70 anni.
Escludendo i pazienti con precedenti sanguinamenti gastrointestinali o storia di ulcera dall'analisi del rischio di sanguinamento per gli SSRI ad alta affinità, l'OR è risultato pari a 1.38, CI 0.96-1.99.
Per ciascun farmaco antidepressivo è stato calcolato il rischio di sanguinamento e, sebbene il gruppo degli SSRI ad alta affinità presentasse una stima leggermente più alta di quella degli altri gruppi, tutti i valori erano vicini all'unità e nessuno raggiungeva la significatività statistica.

Quarantuno casi (1.5%) e 26 controlli (0.4%) avevano utilizzato un FANS in concomitanza dell'antidepressivo ad alta affinità. Il rischio di sanguinamento in questi pazienti è risultato pari a 8.32, CI 4.69-14.76, tuttavia non si sono riscontrate differenze con quello di pazienti che usavano solo FANS (OD 7.82, CI 6.69-9.00).

In conclusione, in questo studio non è stata rilevata nessuna correlazione tra il sanguinamento delle vie digestive superiori, diagnosticato endoscopicamente, e l'uso di farmaci antidepressivi, raggruppati sia in funzione del loro grado di inibizione della ricaptazione della serotonina, sia in funzione della loro selettività per il trasportatore della serotonina o del dosaggio.

La classificazione dei farmaci antidepressivi basata sulla selettività (SSRI versus SRI) era stata infatti oggetto di dibattito ed era stato suggerito di tenere conto della affinità con il trasportatore della serotonina di ogni singoli farmaco. Tuttavia le differenze tra le due classificazioni sono minori e i risultati di questo studio non variano se viene utilizzata una o l'altra diesse.

L'esclusione dall'analisi di sottogruppi di pazienti con precedenti storie di eventi gastrointestinali o cardiovascolari non modifica il rischio associato agli antidepressivi, suggerendo sostanzialmente l'assenza di un possibile contributo degli antidepressivi all'aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (che sarebbe più facilmente emerso in una popolazione a basso rischio di base).

Un contributo alla diversità nei risultati dei diversi studi può derivare dalla differente metodologia di raccolta delle informazioni. Molti studi che hanno suggerito la possibile associazione tra antidepressivi e sanguinamento gastrico sono basati su dati amministrativi che potrebbero non considerare tutti gli eventi legati al sanguinamento delle vie digestive superiori e altri possibili fattori di confondimento quali l'uso di FANS o analgesici da banco (non inclusi nei database) o il consumo di alcool.
Uno dei punti di forza del presente studio sta nel questionario strutturato utilizzato da monitor addestrati per l'intervista ai pazienti (sia casi che controlli), studiato per garantire estrema accuratezza e omogeneità di raccolta dei dati sulla storia clinica dei pazienti e sul loro reale consumo di farmaci, indipendentemente dal regime di prescrizione.

Commento

Questo è uno dei pochi studi epidemiologici che non ha evidenziato nessuna associazione tra farmaci antidepressivi e sanguinamento del tratto gastrointestinale, confermando come le evidenze su tale argomento siano ancora controverse.

È utile sottolineare che questo studio ha riguardato episodi di sanguinamento severo, che hanno portato a ricovero ospedaliero e non esclude che l'uso di antidepressivi possa essere associato ad eventi emorragici di minore entità. L'aumento di rischio non significativo riscontrato in pazienti di sesso maschile e di età >70 anni suggerisce un approfondimento della problematica in questi sottogruppi.

*I dettagli sul metodo di reclutamento dei pazienti e sui criteri di inclusione e esclusione sono riportati nel sito:
http://www.icf.uab.es/SSRIs
** Non in commercio in Italia.

Dottoressa Anita Conforti

Riferimento bibliografico

1) Vidal X et al, on behalf of the Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressant. A case control study. Drug Safety 2008; 31: 159-68.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]