



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Efectos de los psicofármacos en el tratamiento de la depresión

Alumno/a: María Garrido Quesada

Tutor/a: D. Miguel Rodríguez Valverde
Dpto: Psicología

Junio, 2017

Índice

1. Objetivos.....	3
2. Introducción.....	4
3. ¿Se sabe cómo funcionan los psicofármacos?.....	8
4. El curso natural de la depresión.....	12
4.1. Depresión no medicada contra la depresión medicada en la actualidad.....	13
4.2. Discusión del problema de la cronicidad inducida por fármacos.....	15
4.3. ¿Por qué pienso que los antidepresivos causan más daño que bien?.....	17
4.4. La alta tasa de recaídas después de la exposición a un antidepresivo.....	19
4.5. Los daños de los antidepresivos negados o minimizados.....	22
5. Evidencias acerca de la eficacia de los fármacos antidepresivos frente al placebo.....	25
6. Conclusiones.....	28
7. Referencias bibliográficas.....	32

Resumen

Éste trabajo consiste en una revisión bibliográfica de los estudios más relevantes que se han llevado a cabo durante los últimos años sobre el manejo de los psicofármacos en los tratamientos de los trastornos psicológicos. Se pretende conocer el uso generalizado de los antidepresivos, enfocándose en cuanto a la efectividad, los efectos secundarios y las potenciales reacciones adversas ya que con el paso de los años sigue aumentando el número de personas que alguna vez los han consumido. Se ofrece una explicación del peligro que adquiere el prolongado consumo de la medicación en la mayoría de los pacientes, especialmente en el trastorno depresivo, siendo uno de los trastornos psiquiátricos mas prevalentes. Por último, se analizan algunos de los principales estudios que se han llevado a cabo sobre este tema, los cuales ponen de manifiesto la evidencia de las consecuencias nocivas del consumo de psicofármacos que se observa en la dificultad que conlleva el proceso de retirada de este tipo de medicamentos.

Palabras clave: Psicofármacos, efectos secundarios, depresión, antidepresivos, consumir.

Abstract

This work consists in a bibliographic review of the most relevant studies carried out during the last years about the use of psychoactive drugs in the treatment of mental disorders. The aim of this work is to know the general use of antidepressants, focusing in the effectiveness, the secondary effects and the potential adverse reactions, as over the years, the number of people who has ever consumed antidepressants keeps increasing. It is offered an explanation about the danger acquired in the long-term consumption of this medication in most of patients, especially in depressive disorder, being one of the most prevalent disorders. Finally, it will be analysed some of the main studies which have been carried out about this topic. These studies show the evidence of the harmful consequences of the psychotropic drugs consumption, which is shown in the difficulties faced in the withdrawal process of this kind of drugs.

Keywords: Psychotropic drugs, secondary effects, depression, antidepressants, consume.

1. Objetivos

Los objetivos que se plantean con este trabajo son los siguientes:

- ✓ Conocer la definición de psicofármaco y el uso de estas sustancias para el tratamiento de los trastornos mentales.
- ✓ Conocer la repercusión de la psicofarmacología teniendo en cuenta la población en la que vivimos.
- ✓ Comprender la relevancia del consumo continuado de los psicofármacos, que hace que el cerebro comience a funcionar de manera distinta respecto a su estado normal.
- ✓ Ser conscientes de la importancia que conlleva el proceso de retirada de este tipo de medicamentos, de cómo influye tener efectos secundarios de gran impacto en nuestra salud.
- ✓ Tener conocimiento de la creciente prevalencia del consumo de psicofármacos en la población en general.
- ✓ Conocer algunas evidencias existentes acerca de la eficacia de los fármacos antidepresivos frente al placebo, incluyendo resultados y las conclusiones obtenidas en dichos estudios.

2. Introducción

El concepto de psicofármaco esencial es aquel que satisface las necesidades prioritarias de la atención de salud mental en toda una población. Esto se debe a que los psicofármacos son cruciales y se seleccionan teniendo en consideración su importancia para la salud pública, los datos de eficacia y seguridad y la rentabilidad relativa. Se han considerado claves dentro del contexto de los sistemas de prestación de servicios de salud mental en funcionamiento, en las cantidades apropiadas, en cualquier momento, en las formas y dosis adecuadas, con calidad asegurada e información adecuada, y a un precio que las personas puedan costear. Por ello, sirven para paliar los síntomas de los trastornos mentales, y así reducir la prevención de las recaídas (OMS, 2009).

La acción de los psicofármacos es fundamentalmente sintomática y, en algunos casos, es la medida profiláctica esencial para evitar recaídas. Debido al buen uso se facilita la recuperación del paciente, pero su inadecuada utilización conduce a la aparición de efectos desagradables con un notable disminución de habilidades y aptitudes que incidirán negativamente sobre la calidad de vida (Rosagro, 2013).

La psicofarmacología se ha desarrollado a lo largo de los últimos 50 años hasta convertirse en una disciplina médica (Salazar, Peralta y Pastor, 2010). Por lo tanto no puede desligarse de la historia psiquiátrica (Rosagro, 2013). La utilización de psicofármacos ha sido una constante en el devenir cultural del ser humano durante miles años y tiene una larga historia en medicina (López-Muñoz y Álamo, 2007).

La historia de la psicofarmacología nace en la década de los 50 del siglo XX, con el comienzo del uso clínico de las sales de litio y el descubrimiento de la clorpromazina y la imipramina, hallazgos que se han venido a conocer como la "Revolución Psicofarmacológica". La eficacia de dichos fármacos se descubrió partiendo de hipótesis equivocadas o por simple casualidad (Salazar et al., 2010). Desde entonces hasta nuestros días, la psicofarmacología entró en una edad de oro, marcando decididamente el tratamiento de pacientes con numerosos trastornos psicológicos, ya que a partir de esta época hubo una importante disminución de pacientes reclusos en instituciones psiquiátricas (Salazar et al., 2010). Existen gran cantidad de tratamientos en el control farmacológico de los trastornos

mentales, parte de los cuales resultan eficaces en las etapas agudas de estos y en la prevención de recaídas. Sin embargo, otros siguen sin demostrar su eficacia a largo plazo y para el control diario de los trastornos mentales. Por consiguiente, no todos los tratamientos farmacológicos "eficaces" son "esenciales", esto puede resultar explicativo cuando se conozcan más a fondo diferentes factores tales como la eficacia de los tratamientos a largo plazo, las ventajas en relación a opciones más económicas y la rentabilidad (OMS, 2009).

En función de sus propiedades terapéuticas, los psicofármacos se clasifican, según Rosagro (2013), en: antipsicóticos y neurolépticos, ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos y antimaníacos.

Tabla 1:

Algunos de los principales psicofármacos y/o fármacos utilizados en psiquiatría. Adaptada de (Rosagro, 2013).

Mecanismos de acción	Mecanismo específico y psicofármacos
ANTIDEPRESIVOS	
Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO/RIMA)	Tranilcipromina Moclobemida
Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas	Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina, Nortriptilina, Desipramina Antidepresivos tetracíclicos: Mianserina, Maprotilina
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram, Escitalopram, Sertralina, Fluvoxamina
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRNA)	Reboxetina
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina o duales (IRSN)	Duloxetina, Venlafaxina
Antagonistas alfa 2 adrenérgicos o Noradrenérgicos y Serotoninérgicos específicos (NaSSA)	Mirtazapina, Mianserina

Modulación 5-HT pre y postsináptica	Trazodona
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND)	Bupropion
Agonista melatoninérgico-Antagonista 5HT	Aglomelatina
ANSIOLÍTICOS/HIPNÓTICOS	
Benzodiacepinas de vida media corta	Alprazolam, Loracepam
Benzodiacepinas de vida media intermedia-larga	Bromacepam, Clonacepam, Halacepam, Cloracepato, Diazepam
Hipnóticos	Lormetazepam, Ketazolam, Fluracepam, Zolpidem, Zopiclona
ANTIPSICÓTICOS	
Antipsicóticos clásicos o típicos	Fenotiazinas: Clorpromazina, Levomepromazina, Flufenazina, Perfenazina, Trifluoperazina, Tioridazina
	Butirofenonas: Haloperidol
	Otras: Pimozida, Flupentixol, Zuclopentixol, Clotiapina, Loxapina, Sulpirida
Antipsicóticos atípicos	Clozapina, Risperidona, Paliperidona, Olanzapina, Asenapina, Quetiapina, Ziprasidona, Aripiprazol, Amisulpirida
EUTIMIZANTES O ESTABILIZADORES DEL HUMOR	
Metales alcalinos	Litio
Antiepilépticos	Carbamazepina, Valproato, Valpromida, Lamotigina
Otros antiepilépticos	Oxcarbazepina, Topiramato, Gabapentina, Pregabalina
OTROS	
Estimulantes	Metilfenidato
Anticolinérgicos	Biperideno
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina, Memantina
Interdictores o aversivos	Disulfiram, cianamida cálcica

Teniendo en cuenta la sociedad en la que vivimos, se muestra la relación del consumo de fármacos psicotrópicos con diferentes características sociodemográficas (Codony, Alonso, Almansa, Vilagut, Domingo, Pinto-Meza, Fernández, Usall, Dolz y Haro, 2007). La frecuencia del consumo resulta diferente en función del sexo, con un porcentaje superior de uso entre las mujeres (44,6%) que entre los hombres (27,4%). Por otro lado, también se observó un aumento del consumo de psicofármacos conforme aumentaba la edad. En relación con el estado civil, las personas casadas suelen consumir mayor cantidad que los solteros (Secades, Rodríguez, Valderrey, Fernández, Vallejo y Jiménez, 2003).

La importancia que se concede al gasto farmacéutico en España es del 18 al 20% del total gasto sanitario (Codony et al., 2007). En nuestro país se ha producido un incremento significativo del uso de psicofármacos en los últimos años, y en particular se ha visto claramente incrementado en los ansiolíticos y antidepresivos (Secades et al., 2003). De hecho se han considerado entre los más consumidos en la población general y tienen un gran peso en este gasto, lo que les otorga un gran interés para la salud pública y esto hace que sea un reto para la planificación sanitaria (Codony et al., 2007).

A lo largo de los últimos años se han realizado numerosos estudios que ponen de manifiesto la relación entre el consumo continuado de psicofármacos y las alteraciones que provocan a nivel cerebral. Las controversias se generan tras el uso a largo plazo de psicotrópicos; ya que a pesar de que alivian daños a corto plazo, las alteraciones causadas debido al uso continuado son de índole cerebral, y por tanto, su duración es mayor en el tiempo de los daños que se hubieran ocasionado debido a la progresión natural de la enfermedad mental, es decir, en ausencia de tratamiento farmacológico. He decidido centrarme en los antidepresivos, ya que considero que es un tema de gran interés, puesto que me resulta realmente curioso cómo repercute este tipo de medicación en el organismo. Entre los trastornos que producen más morbilidad en los últimos años, encontramos los depresivos. Por ello, me parece interesante estudiar los síntomas que pueden producirse como efecto secundario a la ingesta continuada de antidepresivos, y el hecho de que los pacientes consumidores de estos fármacos pueden no ser conscientes de tales consecuencias. Así, pretendo aprender más sobre este tema a fin de tener más conocimiento sobre la repercusión que tiene en las personas que lo padecen.

3. ¿Se sabe cómo funcionan los psicofármacos?

Gracias a la investigación biomédica acerca de las causas y fisiopatología de las enfermedades y sus síntomas conocemos el desarrollo de nuevos fármacos que se recetan habitualmente y nuevas técnicas para ayudar al tratamiento de enfermedades. Sin embargo, desconocemos el desequilibrio químico y cómo actúan la gran mayoría de psicofármacos en aquellas personas que padecen enfermedades psicológicas a pesar de los grandes avances que ha experimentado la Medicina y también la Neurociencia sobre todo en la década pasada (Pérez y González, 2007).

Las grandes inversiones de los gobiernos y las compañías farmacéuticas en investigación neurocientífica no han descubierto ningún psicofármaco novedoso en los últimos veinte años. El descubrimiento de los mismos se acabó, sus efectos sufren influencias de diversos factores que limitan su desarrollo, destacan el exceso de confianza en ciertos mecanismos de acción de los psicofármacos conocidos o la evaluación de nuevos compuestos dentro de los modelos farmacológicos convencionales, validados frecuentemente por mecanismos farmacológicos previos más que por supuestos procesos fisiopatológicos (Pérez y González, 2007).

Peter Gøtzsche (2014) es médico especialista en ensayos clínicos que ha revisado críticamente hace unos años atrás las investigaciones sobre psiquiatría siendo cuidadoso y profundizando en la literatura médica, en concreto sobre la eficacia de los psicofármacos. También es el responsable del Cochrane Nordic Center que es un centro regional que contribuye a la toma de decisiones basadas en evidencia en la atención médica mediante la producción de investigación independiente de alta calidad y revisiones sistemáticas que están libres de patrocinio comercial.

De acuerdo con Gøtzsche (2014), a menudo las compañías farmacéuticas omiten los suicidios y otras muertes de los informes de pruebas médicas que publican. Cuando se investiga muy profundamente, se observa que son muchas las muertes causadas por los fármacos prescritos, siendo la tercera causa de muerte, detrás de las enfermedades cardíacas y el cáncer.

En su artículo Gøtzsche, Young y Crace, (2015) observan que la mayoría de la literatura publicada no es confiable. Los psiquiatras y los demás médicos desconocen cuáles son los medicamentos psiquiátricos y de la que manera que se utilizan los fármacos ya que causan mucho más daño que beneficio. La mayoría de las investigaciones están realizadas por las compañías farmacéuticas que tienen un gran interés en ocultar los daños graves causados por sus medicamentos, el uso mucho más de la cuenta, cómo matan a mucha gente y los daños cerebrales permanentes con muchos de estos por lo que a la gente le cuesta volver a su vida normal. De acuerdo con el estudio sería mucho mejor si se utilizaran muy pocos medicamentos, como máximo sólo un 2% de lo que los se utilizan actualmente. Parece imposible que los médicos hoy en día los reduzcan a ese nivel, pero cualquier fármaco puede venir con 20, 30 o 40 advertencias, contraindicaciones, precauciones, etc. Y ningún especialista en el mundo está al corriente de todas ellas, además de ser imposible instruir a estos para utilizar muy poco los psicofármacos, principalmente para casos agudos y cuando los pacientes los pidan. Es evidente que esto no puede ocurrir porque la industria farmacéutica es muy poderosa y mienten metódicamente sobre sus medicamentos tanto en marketing como en investigación. Después están los incentivos económicos y las fantasías de obtener falsas soluciones rápidas, pero eso se basa en un error de porque los medicamentos no pueden curar a nadie. Únicamente pueden atenuar los síntomas para que sean un poco menos molestos, pero no curan a nadie. Así que estos autores mencionados anteriormente llegan a la conclusión que sería mejor para la humanidad que retiraran todos estos medicamentos del mercado, será mucho mejor ya que tendríamos una población más sana y vivir más tiempo (Gøtzsche, Young y Crace, 2015).

Por supuesto que éste es un enfoque controvertido aunque está basado en la ciencia. Pero la conclusión es que no sirven para la depresión, que tienen muchos efectos secundarios y que incrementan el riesgo de suicidio, no sólo en los niños sino en todos los pacientes. Entonces, ¿por qué utilizar psicofármacos que incrementen el riesgo de suicidio si lo que más me preocupa de las personas deprimidas es que se maten? Así que no tienen ningún sentido usar medicamentos que aumenten el riesgo de suicidio (Gøtzsche, 2014).

El estudio de Gøtzsche (2014), aportó datos de que hay un movimiento en varios países con vistas de que se utilicen menos medicamentos y de forma menos compulsiva. El mismo autor dice que en Finlandia por ejemplo existe un método que ha mostrado como se pueden hacer las cosas mucho mejor, ya que se aplican lo que ellos llaman "diálogo abierto",

cuando alguien desarrolla una psicosis durante las primeras 24 horas se forma un equipo compuesto por profesionales y tal vez amigos y familiares que se reúnen y conversan con el paciente. Hay un encuentro humano con el paciente que no es por la fuerza. Por lo tanto, los resultados son muy superiores que los de la psiquiatría tradicional y ahora se están difundiendo este modelo por varios países (Gøtzsche, 2014).

Otra de las conclusiones de este autor es que no deberían usar más antidepresivos, en particular el Prozac, para nadie. Por ejemplo, uno de los efectos secundarios más comunes de los antidepresivos es reducir la vida sexual a la mitad ya sea por la falta de libido, ya se incluso por impotencia del hombre o por la falta total de eyaculación (Gøtzsche, 2014).

A menudo se trata sólo de una cuestión de tiempo que todavía dicen que uno está enfermo porque tiene desequilibrio químico en su cerebro, las investigaciones científicas jamás demostraron que sea verdadero. Sin embargo, es precisamente lo contrario el medicamento produce un cambio en el cerebro y es que crea el desequilibrio químico en el mismo tiempo. Por la tanto, cuando los pacientes tratan de dejar el medicamento pueden tener síntomas de abstinencia. Peter Gøtzsche lo llama "Negación organizada" porque se niega el peligro que entrañan los fármacos en el mundo (Gøtzsche et al., 2015).

Además, teniendo en cuenta la sociedad en que vivimos, esto que está pasando tiene que ver mucho con el dinero y el enorme poder la industria farmacéutica. Está también relacionado con el hecho que los médicos reciben incentivos económicos muy perniciosos. Recetar un antidepresivo a un paciente requiere dos minutos pero si se le va a retirar el medicamento, les puede llevar meses de duración a los síntomas de abstinencia. Esta retirada suele ser demasiado rápido, es muy común que bajen la dosis a la mitad, o a un 50%, y eso es exagerado. Entonces, algunos pacientes les vienen los síntomas de abstinencia que se interpretan como depresión. Los psiquiatras no utilizan de forma adecuada los fármacos, los guía el erróneo incentivo económico, porque este uso generalizado ha incrementado el número de pensiones por discapacidad en todos los países. De hecho han trasformado problemas agudos en problemas crónicos. Los sentimientos suelen presentar problemas cuando alguien se convierte en paciente psiquiátrico, y no reaccionan de manera correcta, o incluso también los pensamientos (Gøtzsche et al., 2015).

Por último, este apartado se centra principalmente en el autor Peter Gøtzsche, basado en todas sus investigaciones que tienen una perspectiva muy crítica con respecto al uso de los psicofármacos en la psiquiatría actual. Afortunadamente toma una actitud crítica mediante las revisiones de muchísimos estudios, incluso el acceso a estudios no publicados que fue entonces cuando el autor descubre lo mucho que la industria farmacéutica, y en ocasiones también los psiquiatras habían engañado con sus ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere una completa revolución en la psiquiatría, por la cual se focalice en la psicoterapia tratando a las personas con empatía, comprensión y respeto, aunque se trate de psicóticos (Gøtzsche, 2014).

Hay una exhaustiva revisión literaria que indica que la psicoterapia es un método que puede trabajar con esto, pero es difícil si los pacientes tienen los sentimientos embotados por fármacos. Varios ensayos de control aleatorizado han demostrado resultados prometedores de la reducción del suicidio y la violencia autodirigida. Brevemente, una selección de terapias que producen efectos positivos se destacan y se presentan: Terapia cognitiva para la prevención del suicidio, Terapia cognitivo-conductual, Terapia conductual dialéctica, Terapia de resolución de problemas, Tratamiento basado en la mentalización y la Terapia interpersonal psicodinámica. Más específicamente, los intentos de suicidio recientes tuvieron un 50% menos de probabilidades de volver a intentarlo que los participantes que recibieron atención habitual mejorada con rastreo y derivaciones. A pesar de los importantes avances en el desarrollo y la evaluación de tratamientos psicoterapéuticos para la prevención del suicidio, se necesita investigación adicional para mejorar el estado actual de la ciencia. Un enfoque en rellenar las lagunas en la literatura y el aumento del rigor metodológico con el que se conducen los ensayos de control aleatorizado de las psicoterapias de prevención del suicidio dará lugar a tratamientos cada vez más eficaces para reducir la ideación suicida, los intentos y las muertes (Brown y Jager-Hyman, 2014).

4. El curso natural de la depresión

Hace tiempo que existe un amplio consenso acerca de los tratamientos usados por los psiquiatras, los cuales se creía que eran efectivos para el uso de antipsicóticos. Entonces, se pretende entender cómo funcionan los antidepresivos que son aquellos fármacos utilizados principalmente para las personas que sufren depresión. Cuando en un determinado momento de la vida el estado de ánimo de una persona padece de sentimientos severos y duraderos de tristeza o síntomas que afectan a la vida cotidiana, se utilizan para corregir los desequilibrios en los niveles de las sustancias químicas del cerebro. Por otro lado, la investigación del uso de antidepresivos a largo plazo demuestra que, no solo por los efectos secundarios que provocan sino porque hay indicaciones de que podrían favorecer la aparición de ideas de suicidio, sobre todo por el impacto psicológico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017) definió la depresión como: «un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración».

Según datos aportados por la OMS (2017) se calcula que la depresión afecta a más de 300 millones de personas. Generalmente, es muy usual en todo el mundo. Esta enfermedad es distinta de las variaciones habituales del estado de ánimo y de las respuestas emocionales breves a los problemas de la vida cotidiana. Puede convertirse en un problema de salud serio, especialmente cuando es de larga duración e intensidad grave, y puede causar gran sufrimiento y alterar las actividades laborales, escolares y familiares. En el peor de los casos puede llevar al suicidio.

En la actualidad, la depresión va a fomentar que sea un problema para la salud pública debido a una disminución en la calidad de vida, disminución funcional, discapacidad marcada y un aumento en la utilización de servicios así como el incremento en la mortalidad por comorbilidad con otras condiciones médicas (Mori y Caballero, 2010).

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5: APA, 2013) ofrece una importante oportunidad para reflexionar la manera en que conceptualizamos y

clasificamos los trastornos mentales. Un sistema de dos dimensiones con ejes de gravedad y cronicidad simplificaría la clasificación de los trastornos depresivos. Podría incorporar prácticamente toda la información en la categoría Trastorno Depresivo Mayor (TDM); la severidad del episodio depresivo mayor, recurrentes y crónicos; la categoría Trastorno Distímico (TD); especificador del curso longitudinal; y la categoría de apéndice de Trastorno Depresivo Menor en sólo dos calificaciones, una en cada dimensión (Klein, 2008).

El diagnóstico acertado y el tratamiento adecuado de la depresión son, por lo tanto, retos cruciales para la psiquiatría y psicología clínica. Las tendencias hacia altas tasas de recurrencia y discapacidad sostenida en la depresión mayor, particularmente entre las personas con antecedentes de episodios múltiples, son factores importantes en la planificación del tratamiento a largo plazo y el manejo clínico. A pesar de las indicaciones terapéuticas convincentes y la disponibilidad de tratamientos eficaces, el reconocimiento y el tratamiento adecuado de la depresión siguen siendo limitados. Los antidepresivos mejor tolerados y más ampliamente aceptados pueden mejorar estas deficiencias (Viguera, Baldessarini y Friedberg, 1998).

4.1. Depresión no medicada contra la depresión medicada en la actualidad

Como sugieren los siguientes estudios, es que antes del uso generalizado de antidepresivos, los pacientes deprimidos regularmente se ponían bien, y muchos nunca sufrieron un segundo ataque de depresión mayor. Hoy en día, la abrumadora mayoría de los pacientes diagnosticados con depresión mayor y tratados con antidepresivos sufren ataques recurrentes de la enfermedad. Investigadores en Europa, Canadá y los Estados Unidos han realizado una variedad de estudios "naturalistas" que ayudan a resolver sus preguntas (Weel-Baumgarten, Van den Bosch, Hekster, Van den Hoogen y Zitman, 2000; Posternak, Solomon, Leon, Mueller, Shea, Endicott y Keller, 2006; Dewa, Hoch, Lin, Paterson y Goering, 2003; Patten 2004).

Por un lado, hay autores que opinan que los problemas con los antidepresivos se deben a un mal uso y que, si se utilizan bien, son beneficiosos. Y en cambio, por otro hay autores, como Gotzsche y otros, que consideran que son perjudiciales aunque se usen de acuerdo con

las recomendaciones, y que estaríamos mejor sin ellos, por los efectos que producen en el cerebro a largo plazo y la cronificación subsiguiente de la depresión.

Está claro que nos encontramos tanto con depresiones breves como con otras que duran años o incluso las que se convierten en enfermedades crónicas. La duración de una depresión está en función de la gravedad determinada. Este apartado recapitula una serie de estudios científicos de manera resumida que manifiestan las diferencias entre la depresión no medicada contra la depresión medicada en la actualidad. Tradicionalmente, se creía que el tratamiento eficaz adecuado para tratar la depresión se solucionaba con antidepresivos, ya que ésta es causada por los desequilibrios en los niveles de las sustancias químicas del cerebro, pero recientes estudios prueban que el consumo de los psicofármacos puede causar la dependencia que en numerosas ocasiones. A continuación estos sugieren como se buscan cada vez más las alternativas para que los pacientes con depresión a menudo no reciban el tratamiento considerado como terapéutico. Probablemente podamos contestar a las preguntas ¿cómo se ve hoy en día la depresión sin medicamentos? y ¿corre un mejor curso a largo plazo que la depresión medicada?.

De acuerdo con Weel-Baumgarten et al. (2000), han demostrado que si los antidepresivos se prescriben en absoluto, las dosis son a menudo demasiado bajas y la duración del tratamiento muy cortas en comparación con lo que se recomienda para la depresión. Sin embargo, no sabemos cómo los pacientes con depresión son tratados a largo plazo y la relación exacta entre la falta de medicación adecuada y el resultado a largo plazo no es clara, sobre todo en la atención primaria.

Greenberg et al. (1993), es el primer autor que estima que la sociedad pierde anualmente 43 mil millones de dólares debido a que la crisis de la depresión se ha convertido en una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. Estas pérdidas tienen dos formas principales: las pérdidas del mercado de trabajo y los costos de tratamiento relacionados con la depresión. Gran parte de la literatura sobre la discapacidad del mercado de trabajo se centra en el impacto de los factores del lugar de trabajo en la productividad, particularmente en la relación entre el estrés y el desempeño en el trabajo. Los trabajadores que usaban fármacos de primera línea recomendados y dosis aconsejadas tenían significativamente más probabilidades de volver al trabajo en lugar de reclamar beneficios por incapacidad a largo plazo o abandonar su empleo. Estos resultados son congruentes con la

hipótesis de que los antidepresivos pueden desempeñar un papel importante en la capacidad de los empleados para reanudar el trabajo (Dewa et al., 2003).

Por último, otro autor como Patten (2004), basa su explicación en que la provisión de tratamiento tiene la capacidad de reducir su impacto en la salud de la población. Los ensayos clínicos controlados aleatorios confirman que el tratamiento con medicamentos antidepresivos puede influir favorablemente en el curso del trastorno depresivo mayor. Las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento agudo para reducir la duración del episodio, el tratamiento de continuación para prevenir la recaída y el tratamiento de mantenimiento para aquellos con alto riesgo de recurrencia.

4.2. Discusión del problema de la cronicidad inducida por fármacos

En el siglo XXI Fava (2003), puso de manifiesto por primera vez la importancia de que los antidepresivos aumentaban la probabilidad de que una persona que sufría un episodio depresivo se enfermara crónicamente. Al menos algunos expertos destacados en el campo coincidieron en que la psiquiatría necesitaba investigar este problema.

La conciencia de los sombríos resultados a largo plazo de la depresión en términos de recaída y recurrencia está aumentando. Esta conciencia está llevando a la conceptualización de la depresión mayor como una enfermedad crónica, se han clasificado como el cuarto trastorno más incapacitante en términos de años de vida ajustados por discapacidad (*disability adjusted life years, DALY*), una medida de la carga de morbilidad. A menos que se produzcan mejoras significativas en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento (Fava, 2003). La depresión mayor suele caracterizarse por episodios depresivos recurrentes crónicos, que pueden ser breves (2-4 semanas) o prolongados (más de 9 meses), con una duración promedio de 7-9 meses (El-Mallakh, Gao y Roberts, 2011).

Una paradoja que ha surgido: los médicos son cada vez más propensos a diagnosticar y tratar la depresión, y los tratamientos se han vuelto más y más refinados. Pero esto en una perspectiva a largo plazo y no parece importar mucho. Se han propuesto varias explicaciones para este paradójico fenómeno. El mal resultado entre los pacientes con depresión puede reflejar el tratamiento inadecuado que los pacientes tienden a recibir en la práctica general, en términos de dosis o duración del tratamiento, su escaso cumplimiento y las complicaciones de la comorbilidad médica. En medicina clínica, la probabilidad de que un tratamiento

específico, mientras alivia los síntomas de la enfermedad también puede agravar su curso, por lo tanto ha sido a menudo evaluado. La convicción más común entre los investigadores ha sido probablemente el reconocimiento de la naturaleza crónica y el aumento de la incidencia de la enfermedad depresiva. Sin embargo, parece que nos olvidamos y no queremos tener otra posibilidad: la probabilidad de que los fármacos antidepresivos sean depresivos, al menos en algunos casos (Fava, 2003).

Por otro lado Fava (2003), sugirió la posibilidad de que los fármacos antidepresivos pudieran afectar desfavorablemente el resultado de la depresión y se formuló en una hipótesis específica, en 1994. El uso a largo plazo de fármacos antidepresivos puede aumentar, en algunos casos, la vulnerabilidad bioquímica a la depresión y empeorar el resultado a largo plazo y la expresión sintomática de la enfermedad, disminuyendo tanto la probabilidad de respuesta posterior al tratamiento farmacológico como la duración de los períodos sin síntomas. Esta hipótesis, en gran parte especulativa, se extendió posteriormente a los riesgos e implicaciones de la interrupción de la terapia psicotrópica de mantenimiento y se desarrolló en términos neurobiológicos.

Los antidepresivos pueden inducir procesos que son lo opuesto a lo que la medicación produjo originalmente, y esto puede provocar un empeoramiento de la enfermedad, continuar durante un período de tiempo después de la suspensión de la medicación, y no puede ser reversible. Se propone que se produzca un estado depresivo crónico y resistente al tratamiento en individuos que están expuestos a potentes antagonistas de las bombas de recaptación de serotonina durante períodos de tiempo prolongados. Debido al retraso en el inicio de este estado depresivo crónico, se denomina disforia tardía. Se manifiesta como un estado disfórico crónico que inicialmente es aliviado transitoriamente pero finalmente se vuelve insensible a la medicación antidepresiva. Los antidepresivos serotoninérgicos pueden ser de particular importancia en su desarrollo. La incidencia o los factores de riesgo predisponentes son aún desconocidos y los sujetos más propensos a beneficiarse de la interrupción del antidepresivo serían aquellos que han tenido una exposición previa más breve a los antidepresivos por ejemplo más jóvenes y sin enfermedades médicas crónicas y tienen la forma larga del transportador de serotonina. Hasta que se lleven a cabo estos estudios, las recomendaciones de tratamiento deben permanecer sin cambios, pero los ensayos clínicos de reducción de los antidepresivos y la interrupción durante 6-12 meses en los pacientes que han fracasado la mayoría de las otras opciones parecen razonables (El-Mallakh et al., 2011).

4.3. ¿Por qué pienso que los antidepresivos causan más daño que bien?

Los fármacos psiquiátricos son responsables de la muerte de más de medio millón de personas de 65 años y cada año más. Sus beneficios tendrían que ser grandiosos para justificar esto, pero son mínimos (Gøtzsche et al., 2015).

Los estudios sugieren que más de una quinta parte de la discapacidad relacionada con la salud es causada por enfermedades mentales, y las personas con mala salud mental a menudo tienen mala salud física y resultados más pobres a largo plazo en ambos aspectos de la salud. En las personas con trastornos psiquiátricos como la psicosis, trastornos del estado de ánimo y los trastornos de la personalidad se han observado aumentos de las tasas de mortalidad estandarizadas y reducción de la esperanza de vida (Fok, Hayes, Chang, Stewart, Callard, y Moran, 2012).

Por lo tanto, existe una clara necesidad de tratamientos en los trastornos mentales para tratar de reducir el daño a largo plazo asociado con ellos. La pregunta clave es si ¿los psicofármacos hacen más daño que bien?. Todas las intervenciones terapéuticas pueden potencialmente hacer tanto bien como daño, y una evaluación minuciosa de los beneficios y daños relativos de un tratamiento debe hacerse para los fármacos, al igual que para cualquier otro. Estas evaluaciones de beneficios y daños se basan en datos de grupo, deben aplicarse a los juicios de los pacientes individuales y, por lo tanto, sólo pueden ser de carácter consultivo; la experiencia subjetiva del individuo es crucialmente importante de considerar (Gøtzsche et al., 2015).

Estos autores enfatizan que para poner a disposición de una persona un número razonable de medicamentos eficaces, seguros, con la calidad deseable y a un costo razonable, dedican esfuerzos significativos al examen de medicamentos y seleccionan los más adecuados de entre los disponibles para la evaluación de los mismos. Dado su falta de beneficio, se estima que podríamos detener casi todos los psicofármacos sin causar daño, dejando caer todos los antidepresivos, fármacos para el TDAH, fármacos para la demencia y utilizando sólo una fracción de los antipsicóticos y benzodiazepinas que usamos actualmente. Esto conduciría a poblaciones más sanas y de mayor duración (Gøtzsche et al., 2015).

La FDA (the Food and Drug Administration) mantiene un gran repositorio de ensayos controlados por placebo como parte de su nuevo proceso de aplicación de medicamentos. Antes de llevar a cabo nuevos ensayos de aplicación de fármacos, las compañías farmacéuticas deben registrarlas en la FDA, que incluye detallar las medidas de resultado primarias y secundarias y los medios de análisis. El determinar las medidas es esencial para asegurar la integridad de un ensayo y permite descubrir cuando los investigadores publican selectivamente las medidas que muestran el resultado que prefieren después de la recopilación y el análisis de datos (Pigott, Leventhal, Alter, y Boren, 2010). Autores como Rising, Bacchetti y Bero (2008), publicaron recientemente un metaanálisis de todos los ensayos de eficacia de nuevos fármacos aprobados por la FDA de 2001 a 2002 y el posterior estado de publicación de estos ensayos 5 años después. El análisis del metaanálisis documenta un sesgo significativo en la publicación que infla la aparente eficacia de nuevos fármacos. Además de poner en duda la información exacta de los ensayos clínicos individuales en artículos de revistas, sus hallazgos también cuestionan directamente la validez de los metaanálisis que cubren los medicamentos específicos y las clases de fármacos cuando se limitan a los estudios publicados.

Por lo tanto, las principales conclusiones fueron:

- Los nuevos estudios de aplicación de fármacos con resultados favorables fueron casi cinco veces más probables de ser publicados que aquellos con resultados desfavorables.
- El 26,5% de las medidas de resultado primarias detalladas en los ensayos registrados se omitieron en los artículos de revistas de nuevos ensayos de fármacos.
- De las 43 medidas primarias que no respaldan la eficacia, 20 no fueron incluidas en los resultados publicados.
- 17 medidas sólo se presentaron en los estudios publicados y 15 de ellos mostraron efectos positivos para el nuevo fármaco.

En todo el mundo, las agencias reguladoras son responsables de garantizar que los fármacos funcionen y sean aceptablemente seguros. La vigilancia post-comercialización

continúa después de que los medicamentos tienen licencia para que evalúen la eficacia y seguridad una vez que han salido al mercado y son utilizados por la población. Esto puede perfeccionar o confirmar o negar la seguridad de un fármaco en la población general, que a diferencia de las poblaciones de estudio incluye personas con condiciones médicas variadas. Sin embargo, se han expresado muchas preocupaciones acerca de los psicofármacos y, para algunos críticos, la eficacia terapéutica de los medicamentos se encuentra confrontada con su capacidad de producir reacciones adversas con el consecuente riesgo en la salud de los pacientes (Gøtzsche et al., 2015).

Recientes estudios (Fok et al., 2012; Gøtzsche et al., 2015; Pigott et al., 2010; Rising et al., 2008), que se han realizado esencialmente para examinar rigurosamente el uso de medicamentos psicotrópicos, han intentado aclarar su eficacia y seguridad, antes y después de la aprobación reglamentaria. Estas evidencias sugieren que debido a que los fármacos son inmensamente dañinos cuando se usan a largo plazo, deberían utilizarse casi exclusivamente en situaciones agudas y siempre con un plan firme para disminuir, lo que puede ser difícil para muchos pacientes. También se necesitan clínicas de retiro generalizadas porque muchos pacientes se han vuelto dependientes de fármacos, incluidos los antidepresivos, y necesitan ayuda para que puedan dejar de tomarlos lenta y seguramente.

4.4. La alta tasa de recaídas después de la exposición a un antidepresivo

Los estudios revisados representan gran parte de la base de conocimientos subyacentes en las recomendaciones clínicas con respecto al tratamiento de antidepresivos a largo plazo y los riesgos después de su interrupción en varias ocasiones. Ellos llevan a varias opiniones que son de interés de investigación y clara relevancia clínica, incluyendo algunos hallazgos inesperados, y su consideración destaca preguntas específicas que requieren más investigación (Haddad, 2001; Viguera, Baldessarini y Friedberg, 1998; Bull, Hu, Hunkeler, Lee, Ming, Markson y Fireman, 2002).

Puede ser instructivo comparar el curso de la enfermedad con el tiempo antes versus durante el tratamiento a largo plazo como una forma de estimar el impacto del abandono del tratamiento (Viguera et al., 1998). Los síntomas de interrupción se reconocen con

antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminaoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y diversos antidepresivos. Se ha descrito una amplia variedad de síntomas, que difieren algo entre las clases de antidepresivos, y varios grupos de síntomas o síndromes de interrupción parecen existir. Una característica común se inicia dentro de unos pocos días de detener el antidepresivo o, menos comúnmente, la reducción de la dosis. Los síndromes de discontinuación son clínicamente relevantes, ya que son comunes, pueden causar morbilidad significativa, pueden diagnosticarse erróneamente, conducir a un tratamiento inapropiado y pueden afectar negativamente el cumplimiento futuro de los antidepresivos (Haddad, 2001). Cuando inicialmente se prescriben antidepresivos, los médicos también deben considerar la mayor probabilidad de interrupción del tratamiento en algunas poblaciones. Se encontró que los pacientes separados, divorciados y viudos tenían más del doble de probabilidades de interrumpir el uso de antidepresivos que los pacientes casados. En cambio, el apoyo social puede alentarlos a continuar el tratamiento (Bull et al., 2002). Las estrategias preventivas incluyen reducir los antidepresivos antes de la interrupción y educar a los pacientes y profesionales de la salud para asegurarse de que los antidepresivos se toman de forma consistente y no se interrumpe abruptamente. La mayoría de las reacciones son leves y de corta duración y no requieren ningún tratamiento que no sea la tranquilidad del paciente. Los casos severos pueden ser tratados sintomáticamente o el antidepresivo puede reinstalado antes de ser retirado gradualmente (Haddad, 2001).

Una historia pasada de episodios depresivos severos y frecuentemente repetidos es un predictor clínico del aumento del riesgo de recurrencia después de la interrupción del tratamiento. Esta asociación está muy bien apoyada por los hallazgos actuales, en los cuales un curso crónico o una historia de tres o más episodios pasados, comparados con menos episodios pasados, se asoció con un riesgo mucho mayor de recaída temprana después de parar los antidepresivos, a pesar de que las definiciones de la historia pasada se sobreponían. Por otro lado, la historia pasada aparentemente tuvo poca incidencia en el riesgo de recaída durante el tratamiento de mantenimiento activo. La diferencia en el riesgo de recaída con el antidepresivo continuo versus discontinuado también varió con la historia pasada. A los 2 años de seguimiento, la diferencia fue casi insignificante (35,9% frente a 47,3%) en los pacientes con uno o más episodios anteriores, pero triplicada (28,3% vs. 85,3%) en aquellos con tres o más episodios pasados o un curso crónico. Por lo tanto, la historia pasada debe tenerse en cuenta en la gestión clínica de los pacientes que interrumpen el tratamiento

antidepresivo, así como en el diseño ético de los protocolos de investigación y en el proceso de consentimiento informado (Viguera et al., 1998).

Algunos de los presentes hallazgos fueron inesperados y por lo tanto son particularmente interesante:

- En primer lugar, el tiempo calculado hasta el 50% de recaída fue de 14,2 meses después de detener el tratamiento antidepresivo que se había mantenido durante casi 6 meses después de la aparente recuperación clínica. La latencia media a una recurrencia de depresión mayor sin medicación también sugiere que algunos pacientes deprimidos, particularmente aquellos con relativamente pocos episodios pasados, pueden permanecer estables durante períodos prolongados sin tratamiento de mantenimiento.
- En segundo lugar, una estabilización más prolongada de la medicación, ya que no se encontró que siguiera una menor tasa de recaída después de suspender el tratamiento antidepresivo, si el tratamiento se detuvo poco después de la recuperación o después de la estabilización en la medicación durante varios meses o varios años. Este hallazgo inesperado puede simplemente reflejar la aleatorización entre investigaciones heterogéneas, si es así, se recomienda insistentemente en que la duración del tratamiento de continuación está controlada por la variación sistemática y asignación al azar. Hasta que se aclaren los riesgos de suspender la terapia de continuación de los antidepresivos poco después de recuperarse de un episodio agudo de depresión, se pide que continúe esta práctica clínica ampliamente aceptada, especialmente para los pacientes con antecedentes de varios episodios de depresión o evidencia de enfermedad crónica.
- En tercer lugar, la discontinuación más lenta no produjo un menor riesgo de recaída posterior. La aparente falta de una asociación de riesgo de recaída con la tasa de eliminación de antidepresivos podría reflejar diferencias en la historia natural de la depresión mayor y otros trastornos. Además, las diferencias obtenidas en las tasas de interrupción del fármaco en días o semanas podrían haber sido insuficientes para producir un efecto sobre el tiempo de recurrencia que se calculó en un promedio de un año. Si el mayor riesgo de recaída con más episodios anteriores refleja la presión de una historia natural más severa, mayor vulnerabilidad a la interrupción del fármaco, o

su interacción no está claro. Dada la ambigüedad de la investigación disponible sobre el tema, se requieren estudios con un diseño científico y ético adecuado que incluyan tasas sistemáticas variadas de discontinuación de los antidepresivos y especificación de la historia pasada (Viguera et al., 1998).

El tratamiento exitoso con antidepresivos requiere que los pacientes continúen la terapia el tiempo suficiente para proporcionar algún beneficio y para reducir la probabilidad de recaída. Los resultados muestran que la interrupción prematura depende de múltiples factores, entre ellos la comunicación médico-paciente, el apoyo familiar, la respuesta clínica al tratamiento y efectos adversos. Aunque la comunicación explícita aumentó la probabilidad de continuar el tratamiento, parecía haber una falta de comunicación entre los pacientes y los médicos que tratan, mientras que el 72% de los médicos dijeron que normalmente dicen a los pacientes que sigan usando antidepresivos durante al menos 6 meses, sólo el 34% de los pacientes informaron que se les dijo eso. Además, más de la mitad de los pacientes informaron que no se les informaba sobre la duración esperada de la terapia. El hecho de que los pacientes no recuerden información específica comunicada por sus médicos puede explicar parcialmente la falta de comunicación. Si es así, sugerimos que puede ser útil para los médicos reforzar la duración esperada del tratamiento a sus pacientes durante las visitas de seguimiento y las discusiones sobre los efectos adversos de la medicación durante el tratamiento pueden reducir la interrupción del uso de ISRS (Bull et al., 2002).

4.5. Los daños de los antidepresivos negados o minimizados

Como se ha mencionado anteriormente en este trabajo, existe una clara relación entre el riesgo de suicidio y la severidad del episodio depresivo. Al comparar la información de los siguientes estudios que se encuentran recogidos de manera resumida, descubrieron que a pesar de que las compañías farmacéuticas y nuestros reguladores de medicamentos han hecho todo lo posible para ocultar estos hechos, ya no pueden ponerse en duda que los antidepresivos son peligrosos y pueden causar suicidio y el homicidio a cualquier edad (Gøtzsche, 2016).

Hasta la actualidad, hay personas que sufren depresión, existiendo entre ellas riesgo de suicidio. Para ello es necesario establecer medidas preventivas, fundamentalmente en las

primeras semanas de tratamiento, ya que pueden hacer que, el impulso de suicidio que existe en este período disminuya, mientras persiste el ánimo depresivo y la ideación suicida (Martínez y González, 2007).

La epidemiología del comportamiento suicida en las personas que toman fármacos antidepresivos no está bien justificada por los estudios observacionales y gran parte del debate actual se basa en la experiencia anecdótica. Sin embargo, se han demostrado convincentemente dos de los principales factores de riesgo para este comportamiento. En primer lugar, un episodio pasado de conducta suicida está fuertemente asociado con un mayor riesgo de conducta suicida subsiguiente. Segundo, las personas a las que se les ha mandado más de un medicamento antidepresivo con el tiempo son sustancialmente más propensas a desarrollar comportamientos suicidas que aquellas que han tomado sólo un antidepresivo (Jick, Kaye y Jick, 2004).

Las agencias de medicamentos advierten contra el uso de antidepresivos en niños y adolescentes porque aumentan el riesgo de suicidio. Es más difícil saber cuál es el riesgo en los adultos, ya que ha habido una subnotificación masiva e incluso fraude en la notificación de suicidios, intentos de suicidio y pensamientos suicidas en los ensayos controlados con placebo (Gøtzsche, 2016).

Algunos autores como Gøtzsche (2016), ha señalado que la FDA (the Food and Drug Administration) ha contribuido a la oscuridad al minimizar los problemas, eligiendo confiar en las compañías farmacéuticas, suprimiendo información importante y por otros medios. En un metaanálisis de los ensayos controlados con placebo de 2006, la FDA informó sólo cinco suicidios tratados con ISRS uno por cada 10.000 pacientes, pero había muchos más suicidios en estos ensayos. Cinco años antes, en 2001, Thomas Laughren, que fue responsable de metaanálisis de la FDA, publicó un documento a partir de datos de la FDA donde informó 22 suicidios en pacientes asignados al azar a los antidepresivos, que es 10 por 10.000, o 10 veces todas las que informó en el año 2006. En su metaanálisis, la FDA encontró que la paroxetina incrementó de manera significativa los intentos de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos era inconsistente. La agencia afirmó en que es sólo en los menores de 24 años que estos medicamentos son de riesgo. Pero en

2007, la agencia admitió, al menos indirectamente, que los ISRS pueden causar suicidio en todas las edades. Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para cualquier indicación debe ser vigilado apropiadamente y observados de cerca por el empeoramiento clínico, tendencias suicidas y cambios inusuales en el comportamiento. Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía, han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos en tratamiento con antidepresivos. También se observó que, las familias y los cuidadores de los pacientes deben ser advertidos de buscar la aparición de estos síntomas en una base del día a día, ya que los cambios pueden ser abruptos. Parece que la FDA finalmente admitió que los ISRS puede causar la locura en todas las edades y que los medicamentos son muy peligrosos, de lo contrario no sería necesario un seguimiento diario. Sin embargo, dicho seguimiento diario es una solución falsa. Muchas personas se han intentado suicidar con los ISRS en unas pocas horas después de que todos pensaban que eran perfectamente bien (Gøtzsche, 2016).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) son algunos de los fármacos más recetados. El suicidio inducido por los ISRS se informó por primera vez en 1990. Se cree ampliamente que el riesgo de suicidio no aumenta en los adultos y el apoyo a esto fue proporcionado por un metaanálisis de la FDA de aproximadamente 100.000 pacientes (Sharma, Guski, Freund y Gøtzsche, 2016). La agencia emitió un aviso de salud pública sobre el empeoramiento de la depresión y la ideación suicida con el uso de antidepresivos en pacientes adultos, extendiendo la vigilancia a la fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, bupropion, venlafaxina, nefazodona y mirtazapina (Simon, Savarino, Operskalski y Wang, 2006). Estos datos permiten considerar finalmente como conclusión que el uso de la mayoría de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no produce la formación de la idea del suicidio en el paciente, sino de las conductas suicidas. Sin embargo, este organismo vuelve a alertar sobre la posibilidad de que dicha medicación pueda aumentar entre la población adulta (Silva y Martínez, 2007).

Por otro lado, se puede decir que los fabricantes de antidepresivos y los psiquiatras argumentan que no hay nada de qué preocuparse porque no se han encontrado un aumento en los suicidios o intentos de suicidio en voluntarios adultos sanos. Sin embargo, resultaba discutible esta mala argumentación. Algunos investigadores han señalado que los

antidepresivos se pueden administrar con seguridad a los niños argumentando que no había más suicidios en los ensayos, sólo en los eventos más suicidas, como si no hubiera ninguna relación entre los dos, aunque todos sabemos que un suicidio comienza con tendencias suicidas pensamientos, seguido de preparaciones y uno o más intentos (Gøtzsche, 2016).

A lo largo de los últimos años se han realizado numerosos estudios que no excluyen la posibilidad de que los fármacos antidepresivos puedan precipitar una mayor ideación suicida o intentos de suicidio en un subgrupo de individuos vulnerables. El manejo de los antidepresivos como la forma mínima de utilizarlos es un objetivo importante para la reducción de episodios suicidas en la población en general.

5. Evidencias acerca de la eficacia de los fármacos antidepresivos frente al placebo

A lo largo de los años, se han realizado numerosos estudios que ponen en manifiesto una vez más, la evidencia empírica sobre la eficacia de los fármacos para la depresión como primera elección frente al placebo con relación a los diferentes niveles de gravedad de la sintomatología depresiva. A continuación, expongo algunos de los estudios realizados a lo largo de los últimos años.

Un estudio realizado por Fournier, DeRubeis, Hollon, Dimidjian, Amsterdam, Shelton y Fawcett (2010) perseguía como objetivo conocer que los medicamentos antidepresivos representan el estándar actual de tratamiento para el trastorno depresivo mayor, y comprobar el grado en que los fármacos superan al placebo ya que han demostrado ser superior al placebo en miles de ensayos clínicos controlados en las últimas 5 décadas. La gravedad de los síntomas es una dimensión que puede afectar el resultado del tratamiento. Los criterios de inclusión requerían que fueran ensayos aleatorios controlados con placebo de un antidepresivo aprobado por la FDA (the Food and Drug Administration) en el tratamiento de la gama completa de pacientes con trastorno depresivo mayor o menor. Los estudios se limitaron a muestras de adultos, la edad de 18 años fueron excluidos. Además, tuvieron que incluir una comparación entre los medicamentos antidepresivos y placebo de al menos 6 semanas de duración y puntuaciones de la HDRS (the Hamilton Depression Rating Scale) en la ingesta y al final del tratamiento. Los resultados han mostrado que: la eficacia del tratamiento con medicamentos antidepresivos para la depresión varía considerablemente en

función de la gravedad de los síntomas. Los verdaderos efectos de los fármacos eran inexistentes entre los pacientes deprimidos con síntomas leves, moderados e incluso graves, mientras que se podrían ver para los pacientes con síntomas incrementados muy severos

Kirsch, Deacon, Huedo-Medina, Scoboria, Moore y Johnson (2008), examinaron concretamente, los metaanálisis de la eficacia antidepresiva basados en datos de ensayos clínicos publicados que revelan beneficios que son estadísticamente significativos. Con los análisis de conjuntos de datos, incluyendo ensayos clínicos no publicados y publicados, se comprobaron efectos menores que caen muy por debajo de los criterios recomendados para la eficacia clínica. Específicamente, los antidepresivos pueden ser eficaces para pacientes gravemente deprimidos, pero no para pacientes moderadamente deprimidos. Posteriormente se analizaban los datos presentados a la FDA para la autorización de cuatro antidepresivos de nueva generación para los cuales se dispone de datos completos, publicados e inéditos. Como parte del proceso de concesión de licencias, la FDA exige que las compañías farmacéuticas informen de todos los estudios controlados relacionados con cada indicación propuesta. Es decir, no debe haber sesgo de informe en el conjunto de datos que analizamos. Por la tanto, en este estudio se encuentra que el efecto general de los medicamentos antidepresivos de nueva generación está por debajo de los criterios recomendados para significación clínica, y también se halló que la eficacia alcanza significado clínico sólo en los ensayos que involucran a los pacientes más deprimidos y que este patrón se debe a una disminución en la respuesta a placebo en lugar de un aumento en la respuesta a la medicación.

Por otro lado, Hollon, DeRubeis, Shelton, Amsterdam, Salomon, O'Reardon, Lovett, Young, Haman, Freeman y Gallop (2005), llevaron a cabo un estudio donde se analiza la evolución posterior tras el tratamiento inicial de los pacientes asignados al azar a la terapia cognitiva o a los medicamentos antidepresivos. En el estudio participaron sujetos con depresión unipolar moderada a grave de 18 a 70 años que fueron reclutados en clínicas psiquiátricas ambulatorias. El consentimiento informado por escrito se obtuvo por parte de todos los participantes, por lo que todos ellos sabían que el tratamiento podría ser retirado poco después de su respuesta inicial. Todos ellos cumplieron con los criterios para el trastorno depresivo mayor, como lo determinó el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR). En cuanto a los resultados de este estudio sugieren que la terapia cognitiva tiene un efecto duradero que reduce el riesgo después de un tratamiento exitoso, como lo indican las tasas de recaída en relación con la retirada de la medicación. Además, la

importancia de la terapia cognitiva parece ser al menos tan grande como la que se obtiene al mantener a los pacientes bajo medicación continuada, lo que se considera ampliamente como el medio más efectivo para prevenir la recaída. Por lo tanto, parece que hay al menos maneras de proteger a los pacientes contra la recaída después de un tratamiento exitoso: para continuar con la medicación antidepresiva o proporcionar la terapia cognitiva durante el tratamiento agudo. También existen indicios de que el efecto duradero de la terapia cognitiva puede extenderse a la prevención de la recurrencia. Nadie recomendaría retirar la medicación antidepresiva de pacientes deprimidos tratados únicamente con medicamentos después de sólo 4 meses de tratamiento. En este estudio, la medicación fue retirada y los pacientes comenzaron a tomar la terapia cognitiva únicamente para determinar si esta tenía un efecto duradero. Con respecto a los presentes hallazgos parecen ser principalmente a la prevención de la recaída. A pesar de que había indicios de que el efecto duradero de la terapia cognitiva puede extender a la prevención de la recurrencia, serían necesarias comparaciones directas a la medicación de mantenimiento en muestras más grandes para evaluar plenamente su valor relativo. Por otra parte, estos resultados no hablan de las consecuencias de la combinación de ambas, aunque estudios anteriores sugieren que la exposición previa a la terapia cognitiva fue al menos tan eficaz como la medicación de antidepresivos continuada en la prevención de la recaída posterior en el único estudio en el que se compararon.

Para terminar, Khan y Brown (2015) creían que los antidepresivos funcionaron en el 70% de los pacientes deprimidos y el placebo en el 30% de ellos. Sin embargo, esta idea ha sido objeto de una revisión importante de las últimas dos décadas. Gran parte de la sabiduría acerca de la magnitud de la respuesta antidepresiva y el placebo se basó en los primeros ensayos clínicos de los antidepresivos tricíclicos, y estos datos transportados bien en la década de 1990. No obstante, en los años 1970 y 1980, varios cambios importantes se estaban produciendo en la psiquiatría. Lo más significativo fue la aparición del DSM-III. Utilizando este sistema de diagnóstico reduce al mínimo las diferencias entre los subtipos de depresión y conceptualizado un síndrome amplio llamado trastorno depresivo mayor. Tal diagnóstico “uniforme” incluye ahora a millones de pacientes y se convirtió en un objetivo para la industria farmacéutica. Por lo tanto, la Asociación Americana de Psiquiatría, patrocinador del DSM-III, involuntariamente ampliaron el mercado de los antidepresivos. No es sorprendente que se han desarrollado una gran cantidad de nuevos fármacos, y casi todos los ensayos para los nuevos psicofármacos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y serotonina e inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina

(IRSN) Así que, cuando se accede a los datos publicados de la FDA (the Food and Drug Administration) de los archivos de los antidepresivos aprobados entre 1985 y 1997, pronto se hizo evidente que muchas de las suposiciones acerca de la potencia relativa de los antidepresivos en comparación con placebo no se basaban en datos de los ensayos actuales, sino en los casos anteriores. Específicamente, se hizo evidente que la magnitud de la reducción de los síntomas fue de aproximadamente el 40% con los antidepresivos y aproximadamente 30% con placebo. Los informes de dominio público de la FDA de Estados Unidos utilizaron la reducción de síntomas como medida de mejora y no incluyen tasas de respuesta terapéutica. Incluso con esta advertencia, sin embargo, era evidente que la respuesta del 70% con antidepresivos era en el mejor de los casos una sobreestimación.

6. Conclusiones

En este trabajo se ha llevado a cabo una breve revisión teórica de los resultados que se han obtenido en los estudios anteriormente expuestos, se pueden extraer una serie de conclusiones.

Cabe destacar, la percepción subjetiva que cada persona posee sobre el uso de psicofármacos, que indican que la presencia de enfermedades psíquicas y ciertos factores psicosociales condicionen significativamente el consumo (Rosagro, 2013). Cabe destacar que los trastornos mentales constituyen un problema de salud pública actual, con gran impacto en términos de costes económicos, sanitarios, dependencia y discapacidad. Entre las enfermedades de naturaleza crónica, como por ejemplo la depresión es la mayor causa de años vividos con discapacidad (Bones, Pérez, Rodríguez-Sanz, Borrell y Obiols, 2010).

Se ha constatado la relación importante existente entre la prevalencia de enfermedades mentales con el consumo de psicofármacos. Por este motivo, teniendo en cuenta los resultados de estudios como el de Haro et al. (2006), comprobaron que cada persona entrevistada presentó un trastorno mental en algún momento de su vida. Los trastornos más frecuentes son la fobia específica, el abuso de alcohol y la distimia, destacando los episodios de la depresión mayor con una prevalencia de 10,5 % alguna vez en la vida. Respecto a los factores asociados a los trastornos mentales, coinciden con los mencionados anteriormente, el estar separado, viudo o divorciado, estar desempleado y estar de baja laboral. Y en cuanto a

las diferencias por sexo, las mujeres en España presentaron alguna vez en la vida algún trastorno mental más que los hombres, respectivamente en los últimos meses (Bones et al., 2010; Haro et al., 2006).

A pesar de que las farmacéuticas no pueden distribuir esta medicación sin receta médica, y por tanto, siempre debe haber un control médico, es frecuente que se produzca el consumo sin un seguimiento médico adecuado, se dan fármacos a los pacientes que no se deberían haber recetado y que interactúan de manera peligrosa con otros fármacos. A menudo son los médicos los que se equivocan, porque cualquier fármaco puede venir con consecuencias nocivas y no estar al corriente de todas ellas (Gøtzsche et al., 2015). De modo que lo que nos hace falta en los años próximos es tomar muchos menos fármacos de los que tomamos actualmente. Si hiciéramos eso y fuéramos cuidados, podríamos vivir vidas más largas y mejores. Porque los fármacos tienen muchos efectos secundarios y los pacientes a menudo no se dan cuenta de que al empeorar podría tratarse de un efecto secundario del fármaco, el cual siguen tomando porque es lo que sus médicos les dicen.

Existen una gran evidencia de que el uso de medicamentos psicotrópicos, han intentado aclarar su eficacia y seguridad, antes y después de la aprobación reglamentaria. Estas evidencias sugieren que debido a que los fármacos son inmensamente dañinos cuando se usan a largo plazo, deberían utilizarse casi exclusivamente en situaciones agudas y siempre con un plan firme para disminuir, lo que puede ser difícil para muchos pacientes (Fok et al., 2012; Gøtzsche et al., 2015; Pigott et al., 2010; Rising et al., 2008)

El propósito principal de estudios como el de Fava (2003) demostraron que el uso a largo plazo de fármacos puede determinar una mayor vulnerabilidad bioquímica hacia la depresión y desde entonces se ha revisado periódicamente este tema. Los datos obtenidos mostraron que:

- Después de seis meses de tratamiento antidepresivo, los fármacos generalmente no protegen del retorno de los síntomas depresivos.
- Dos tercios de los pacientes tratados con antidepresivos padecen síntomas residuales, como por ejemplo ansiedad, insomnio, fatiga, deterioro cognitivo e irritabilidad

- A medida que los pacientes cambian de un antidepresivo a otro, su enfermedad mental puede ser impulsada en una fase refractaria, caracterizada por baja remisión, alta recaída y alta tolerancia.
- Los antidepresivos aumentan el riesgo de un "cambio" en la manía, y por lo tanto en la enfermedad bipolar. Los antidepresivos también aumentan el riesgo de que los pacientes bipolares se conviertan en cicladores rápidos y que desarrollen un síndrome denominado Disforia Crónica Irritable.
- Cuando prolongamos el tratamiento durante 6-9 meses, podemos reclutar procesos que se oponen a los efectos agudos iniciales de los fármacos antidepresivos. También podemos impulsar a la enfermedad a un curso maligno y sin tratamiento que puede tomar la forma de resistencia o aceleración de episodios. Cuando el tratamiento farmacológico termina, estos procesos pueden ser sin oposición y producir síntomas de abstinencia y mayor vulnerabilidad a la recaída. Tales procesos no son necesariamente reversibles.

En cuanto al tratamiento exitoso con antidepresivos se requiere que los pacientes continúen la terapia el tiempo suficiente para proporcionar algún beneficio y para reducir la probabilidad de recaída. Cuando inicialmente se prescriben antidepresivos, los médicos también deben considerar la mayor probabilidad de interrupción del tratamiento en algunas poblaciones. Se encontró que los pacientes separados, divorciados y viudos tenían más del doble de probabilidades de interrumpir el uso de antidepresivos que los pacientes casados. El apoyo social puede alentarlos a continuar el tratamiento. En los últimos años se ha incrementado el interés por los síntomas de la interrupción del tratamiento con antidepresivos, se informó por primera vez con imipramina, el primer antidepresivo tricíclico (ATC), hace más de 40 años. Los síntomas de discontinuación, en la mayoría de los casos, pueden minimizarse reduciendo lentamente la dosis, pero ha habido varios informes de casos donde se produjeron síntomas de manera consistente incluso después de repetidos intentos a disminuir la terapia. La preocupación de la mayoría de los antidepresivos que utilizamos y se consideran seguros, es que con una interrupción abrupta o reducción rápida de su uso cuentan con que podría provocar un síndrome de discontinuación que puede suponer una enfermedad grave y puede ser muy angustiante e incómodo. Por lo tanto, el paciente y el médico deben tener esto en cuenta al tomar decisiones de prescripción. Por ejemplo, los pacientes que cambiaron o interrumpieron el uso del ISRS originalmente recetados pueden haber sido más

propensos a conseguir ciertos aspectos de la información que les fue comunicada (Haddad, 2001).

El estudio de Gøtzsche (2016), aportó datos sobre la relación que existe entre el gran número de personas que reciben antidepresivos y dentro de un periodo corto de tiempo, se suicidan. A medida que aumenta la prescripción de ISRS, aumenta el número de familias víctimas y el incremento de noticias en las que afirman que la psiquiatría y la industria farmacéutica causan suicidio. A pesar de que la industria farmacéutica y nuestros reguladores de medicamentos han hecho todo lo posible para ocultar estos hechos, ya no pueden ponerse en duda que los antidepresivos son peligrosos y pueden causar suicidio y el homicidio a cualquier edad. Por lo tanto, este autor sugiere un uso mínimo de antidepresivos en niños, adolescentes y adultos jóvenes, ya que los daños serios parecen ser mayores y su efecto parece estar por debajo de lo clínicamente relevante. La FDA (the Food and Drug Administration) propone que los antidepresivos también pueden causar suicidio en adultos jóvenes de 18 a 24 años con tratamientos alternativos como el ejercicio o la psicoterapia pueden tener algún beneficio y podrían ser considerados.

A lo largo de los últimos años se han realizado numerosos estudios que no excluyen la posibilidad de que los fármacos antidepresivos puedan tener un efecto significado, aunque sólo para una minoría de los pacientes con depresión a los que se les prescriben fármacos, un 10-15% de los pacientes con depresión mayor. Concretamente, los antidepresivos pueden ser eficaces para pacientes gravemente deprimidos, pero no para pacientes moderadamente deprimidos (Kirsch et al., 2008).

En conclusión, con el objetivo de profundizar más en el estudio del tema, sería conveniente considerar los siguientes aspectos:

- ❖ Realizar mayor número de campañas dirigidas a promover actividades de información, educación y comunicación básica al público consumidor acerca de los problemas asociados al uso continuado de medicamentos y su predisposición a desarrollar algún tipo de trastorno mental.
- ❖ Sería necesario concienciar sobre la importancia de llevar a cabo un tratamiento farmacológico eficaz que aporte disminuir la intensidad y duración de los síntomas,

pero no en exceso, y concienciar del peligro que tienen muchos efectos sobre el organismo de modo que pueden obtenerse concentraciones demasiado elevadas de un fármaco.

- ❖ Igualmente es necesario que la gente tome conocimiento sobre la presión que existe para cambiar el ánimo de una persona o mitigar el dolor que le provoca una enfermedad, y como dichas presiones pueden llegar a provocar un problema grave de estado de salud.
- ❖ Proporcionar con mayor frecuencia información general a toda la población sobre las consecuencias nocivas que causan los psicofármacos para que de éste modo se pueda realizar una detección precoz y por tanto evitar que se desarrolle un problema mayor.
- ❖ Llevar a cabo una formación de los profesores que trabajen desde la educación sobre estos aspectos, con énfasis en el uso racional de los medicamentos y la medicina basada en las evidencias.

7. Referencias bibliográficas

Bones Rocha, K., Pérez, K., Rodríguez-Sanz, M., Borrell, C., & Obiols, J. E. (2010). Prevalencia de problemas de salud mental y su asociación con variables socioeconómicas, de trabajo y salud: resultados de la Encuesta Nacional de Salud de España. *Psicothema*, 22,389-395.

Brown, G. K., & Jager-Hyman, S. (2014). Evidence-based psychotherapies for suicide prevention: future directions. *American Journal of Preventive Medicine*, 47, 186-194.

Bull, S. A., Hu, X. H., Hunkeler, E. M., Lee, J. Y., Ming, E. E., Markson, L. E., & Fireman, B. (2002). Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA*, 288, 1403-1409.

Codony, M., Alonso, J., Almansa, J., Vilagut, G., Domingo, A., Pinto-Meza, A., Fernández, A., Usall, J., Dolz, M., & Haro, J.M. (2007). Psychotropic medications use in Spain. Results of the ESEMeD-Spain study. *Actas Esp Psiquiatr*, 35, 29-36.

Dewa, C. S., Hoch, J. S., Lin, E., Paterson, M., & Goering, P. (2003). Pattern of antidepressant use and duration of depression-related absence from work. *The British Journal of Psychiatry*, 183, 507-513.

El-Mallakh, R. S., Gao, Y., & Roberts, R. J. (2011). Tardive dysphoria: the role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Medical Hypotheses*, 76, 769-773.

Fava, G. A. (2003). Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression?. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 123-133.

Fok, M. L. Y., Hayes, R. D., Chang, C. K., Stewart, R., Callard, F. J., & Moran, P. (2012). Life expectancy at birth and all-cause mortality among people with personality disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, 73, 104-107.

Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., & Fawcett, J. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303, 47-53.

Gøtzsche, P. C. (2014). Why I think antidepressants cause more harm than good. *The Lancet Psychiatry*, 1, 104-106.

Gøtzsche, P. C., Young, A. H., & Crace, J. (2015). Maudsley Debate: Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good?. *The BMJ*, 350, 1-3.

Gøtzsche, P.C. (2016, November 16). Antidepressants Increase the Risk of Suicide and Violence at All Ages [Web log comment]. Retrieved from <https://www.madinamerica.com/2016/11/antidepressants-increase-risk-suicide-violenceages>.

Haddad, P. M. (2001). Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Safety*, 24, 183-197.

Haro, J. M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I., Codony, M., Dolz, M., & Alonso, J. (2006). Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Medicina clínica*, 126, 445-451.

Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Shelton, R. C., Amsterdam, J. D., Salomon, R. M., O'Reardon, J. P., Lovett, M. L., Young, P. R., Haman, K. L., Freeman, B. B., & Gallop, R. (2005). Prevention of relapse following cognitive therapy vs. medications in moderate to severe depression. *Archives of general psychiatry*, 62, 417-422.

Jick, H., Kaye, J. A., & Jick, S. S. (2004). Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*, 292, 338-343.

Khan, A. y Brown, W. A. (2015). Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry*, 14, 294-300.

Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 5, 0260-0268.

Klein, D. N. (2008). Classification of depressive disorders in the DSM-V: Proposal for a two-dimension system. *Journal of Abnormal Psychology*, 117, 552-560.

López-Muñoz, F., & Álamo González, C. (2007). *Historia de la Psicofarmacología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Martínez, J.C., & González, C. (2007). Antidepresivos y Suicidio: Una polémica actual. *Revista chilena de pediatría*, 78, 461-471.

Mori, N., & Caballero, J. (2010). Historia natural de la depresión. *Revista peruana de epidemiología*, 14, 1-5.

Patten, S. B. (2004). The impact of antidepressant treatment on population health: synthesis of data from two national data sources in Canada. *Population Health Metrics*, 2, 9.

Pigott, H. E., Leventhal, A. M., Alter, G. S., & Boren, J. J. (2010). Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79, 267-279.

Posternak, M. A., Solomon, D. A., Leon, A. C., Mueller, T. I., Shea, M. T., Endicott, J., & Keller, M. B. (2006). The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194, 324-329.

Rising, K., Bacchetti, P., & Bero, L. (2008). Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med*, 5, 1561-1570.

Rosagro, F. (2013). *Consumo de psicofármacos. Prevalencia y factores asociados al consumo en una población de gemelos de la Región de Murcia*. (tesis doctoral). Universidad de Murcia.

Salazar, M., Peralta, C., & Pastor, F. (2009). *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. (2ª Edición ed.) Buenos Aires; Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Sharma, T., Guski, L. S., Freund, N., & Gøtzsche, P. C. (2016). Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*, 352, i65.

Simon, G. E., Savarino, J., Operskalski, B., & Wang, P. S. (2006). Suicide risk during antidepressant treatment. *American Journal of Psychiatry*, 163, 41-47.

Secades Villa, R., Rodríguez García, E., Valderrey Barbero, J., Fernández Hermida, J. R., Vallejo Seco, G., & Jiménez García, J. M. (2003). El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a Atención Primaria en el Principado de Asturias (España). *Psicothema*, 15.

Viguera, A. C., Baldessarini, R. J., & Friedberg, J. (1998). Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harvard Review of Psychiatry*, 5, 293-306.

Weel-Baumgarten, V., Van den Bosch, W. J., Hekster, Y. A., Van den Hoogen, H. J, & Zitman, F. G. (2000). Treatment of depression related to recurrence: 10-year follow-up in general practice. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25, 61-66.

World Health Organization. (2009). Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. Geneva, Switzerland: World Health Organization.