

CRÍTICA

Antidepresivos. Enganchados a la droga de la felicidad

CHARLES MEDAWAR

Traducción: Cristina M. Rubio

Charles Medawar, de la Auditoría Social del Comité de Vigilancia de los Medicamentos recompone el rompecabezas de las pruebas que demuestran que los nuevos, y supuestamente más inocuos, antidepresivos como el Prozac, podrían crear dependencia

El mercado de los antidepresivos ha cambiado con la llegada de una nueva clase de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (ISRS), como demuestra la fluoxetina (Prozac). Estos medicamentos han empezado a sustituir a los antidepresivos más tradicionales, los tricíclicos y los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO). Los tricíclicos en particular fueron el pilar del tratamiento con fármacos durante años, pero han perdido terreno desde la aparición de los SSRI a finales de los años 80.

A pesar de las diferencias, estos antide-

presivos tienen algo importante en común -y las pruebas son abrumadoras- que nunca se ha cuestionado. Cuando se miden cuidadosamente los efectos de cualquiera de estos fármacos entre la población, ninguno se muestra más eficaz que otro para tratar la depresión. Durante años, se han probado decenas de antidepresivos, pero generalmente los pacientes responden (algunos muy bien, otros menos) en un 60-79% de los casos. Esto comparado con un 30-35% de tasa de respuesta con placebo.

El primer ISRS (zimeldina) se presentó en 1980, pero se retiró poco después cuando se descubrió que causaba graves problemas neurológicos y otras reacciones. La fluoxetina, o Prozac, se convirtió en un "buy-word" y la principal fuerza impulsora de la enorme expansión del mercado de la depresión.

Hay ahora, además de la fluoxetina, otros ISRS y fármacos afines, y el valor del mercado mundial es de tres mil millones de libras al año. En los últimos cinco años, el Prozac y otros medicamentos han conseguido un 50% de incremento en el mercado británico (Departamento de Salud, 1991-1995).

La base del éxito de los ISRS ha sido la teoría aún ampliamente promocionada de que la depresión es una enfermedad causada por carencia de serotonina. La idea clave del mensaje es que la depresión es en principio

Crítica

una cuestión tan biológica como la falta de insulina en los diabéticos; siendo la consecuencia que fármacos como el Prozac se consideren suplementos esenciales para las personas que sufren depresión.

La idea de que la depresión está causada básicamente por la falta de serotonina cerebral (o un cierto y simple desequilibrio con otros neurotransmisores) es claramente problemático. No explica, por ejemplo, por qué fármacos que tienen un efecto inmediato sobre el aumento de los niveles de serotonina, a pesar de todo tardan, por lo general, un par de semanas en ejercer un efecto antidepresivo. Ni explicaría por qué los ISRS no tienen un surten más efecto que cualquier otro antidepresivo que apenas actúan sobre la serotonina. Y ¿cómo podría explicarse la ausencia de eficacia de los anti-depresivos en los casos más claros de depresión, aproximadamente una cuarta parte de los casos más resistentes al tratamiento con medicamentos?

Gran parte de las pruebas básicas presentadas a los organismos controladores parecen sospechosas. Los datos de la FDA norteamericana disponibles al público demuestran que la fluoxetina fue autorizada a pesar de -en vez de a causa de- una evidencia clara de la eficacia demostrada en los ensayos clínicos:

La FDA se basó en cuatro ensayos decisivos designados como “adecuados y bien controlados que proporcionaron pruebas de la eficacia” de la fluoxetina (FDA, Fluoxetine Hydrochloride Summary Basis of Approval, 1988).

De estos cuatro ensayos controlados por placebo, tres permitieron el uso de “una medicación psicotrópica simultánea”, y una cuarta parte de los pacientes (135 de 540) tomaron benzodiazepinas (o cloral) además de fluoxetina.

Si se excluye del análisis de los tres ensayos a esos 135 pacientes, la fluoxetina no demuestra estadísticamente una eficacia significativa sobre el placebo (Breggin & Breggin, *Talking Back to Prozac*, New York, 1994).

El único estudio que prohibía el uso de tales medicamentos fue también el único de los cuatro que no encontró una diferencia estadísticamente importante entre la fluoxetina y el placebo.

Ninguno de los ISRS tiene un efecto específico mayor en la “depresión” que otros medicamentos, algunos de ellos utilizados desde hace 40 años. Esto no sería por falta de intentos para demostrar una diferencia, ya que cualquier fabricante de fármacos que pueda demostrar que su medicamento es más eficaz que el resto se llevaría todos los premios.

Los ISRS hicieron su aparición a finales de los años 80, precisamente cuando la prescripción de benzodiazepina entraba en franca decadencia a causa de la preocupación por el problema, ampliamente generalizado, de la dependencia y los pleitos originados a causa de ello. Por supuesto que las compañías que comercializaban los ISRS deseaban aprovecharse de esta circunstancia. Sin titubear etiquetaron sus productos como “anti-depresivos”, proponiéndose convencer a los facultativos del valor de sus fármacos y de las ventajas sobre tranquilizantes como el Valium, en particular como medicamentos que no causan dependencia.

Uno de los factores clave de poner de manifiesto el problema de la dependencia de la benzodiazepina era la introducción en el mercado británico del lorazepam (Ativan, Wyeth). Dos características de este fármaco hicieron que los problemas del síndrome de abstinencia fueran más flagrantes. Una fue que la dosis recomendada de lorazepam en



el Reino Unido era equivalente al doble de la dosis de otra benzodiazepina (y el doble de la dosis recomendada en EEUU) y esto aumentaba la gravedad de la dependencia. Además, a diferencia de las marcas bien conocidas (como Librium, Valium, Mogadon o Damane), el lorazepam tiene una semivida relativamente corta. Como el fármaco se eliminaba con bastante rapidez, los efectos de la abstinencia se hacían más evidentes en cuanto dejaba de tomarse y se sentían con más intensidad. Por otra parte, los fármacos más destacados tenían semividas más largas, por lo que los síndromes de abstinencia se atenuaban, retrasaban y disfrazaban. La experiencia clínica con lorazepam reveló la trampa: esto es lo que impulsó la investigación del problema del síndrome de abstinencia de las benzodiazepinas.

Esto es relevante hoy, primero porque los ISRS se prescriben normalmente a dosis equivalentes más altas que los otros y, en segundo lugar, el prototipo, la fluoxetina, tiene una semivida excepcionalmente larga. Cantidades importantes del fármaco permanecen generalmente en el organismo durante semanas, lo que explica por qué los fabricantes dicen que los problemas de abstinencia son raros.

Es cierto que apenas existe información sobre el síndrome de abstinencia referido a la fluoxetina, especialmente en relación con el enorme volumen de prescripción. Sin embargo, teniendo en cuenta el bajo por-



centaje de información sobre reacciones adversas en general –y que los pacientes pueden anular el síndrome de abstinencia y continuar con el fármaco– no puede esperarse encontrar más que un puñado de informes de casos por varios millones de pacientes.

La paroxetina, (con una semivida mucho más corta) parece ser el mayor inculpado, con 84% de tarjetas amarillas en lo relativo a los problemas de abstinencia. No obstante, la fluoxetina ha acumulado más del doble del número de “tarjetas amarillas” sobre problemas de abstinencia que el diazepam, en muchos menos años, por lo que está difícilmente libre de sospechas. (Eur J Clin Pharmacol, 1977).

Aunque la paroxetina se asocia a un síndrome de abstinencia más intenso y reconocible, no se deduce necesariamente que una mayor proporción de usuarios continúen con el fármaco. Las pruebas de la práctica general indican que un 30% de los pacientes continúan con la paroxetina y la fluoxetina durante unos seis meses, pero se desconoce cuántos no pueden dejarlos, en el caso en que realmente quieran hacerlo.

El número de tarjetas amarillas indican un problema. Tras 17 años de uso, las benzodiazepinas acumularon 28 tarjetas amarillas con sospechas de problemas de síndromes de abstinencia, mientras que el número de informes relativos a los ISRS (en marzo de 1997) llegaban a las 1.000 y seguían aumentando. Probablemente todos los ISRS presentan algún riesgo, aunque el número de reacciones adversas de la paroxetina no debe de tener precedentes. Este problema era ya admitido en una nota del CSM/MCA a principios de 1993, cuando el número de tarjetas amarillas constituían una décima parte del nivel que llegó a alcanzar en marzo de 1997:

Crítica

“Hemos recibido 78 informes de síntomas que se producen por el abandono del tratamiento con paroxetina, que incluyen mareos, sudores, náuseas, insomnio, temblores y confusión. Tales reacciones han sido citadas con mayor frecuencia con la paroxetina y en algunos casos se resolvieron con la reanudación del tratamiento. No debería interrumpirse de manera brusca el tratamiento con paroxetina.” (CSM/MCA, 1993)

Desde entonces, el CSM/MCA ha informado de los resultados de una investigación más detallada (Br J Clin Pharmacol, 1996; 42: 757-63). Estos incluían un cuestionario de seguimiento para médicos que hayan informado de síndrome de abstinencia con la paroxetina e incluía un breve reseña de las reacciones con la fluoxetina, fluvoxamina y sertralina. Se trató más de un estudio más exhaustivo que la “reseña sistemática” de las benzodiazepinas (CRM, 1980), pero alcanzaron conclusiones similares en general. De nuevo, el error principal fue suponer que la escala del problema podía ser evaluada por el número de tarjetas amarillas recibidas y presentar una subestimación absurda como resultado.

En la encuesta de seguimiento los médicos informaban de que ocho de cada diez síndromes de abstinencia de la paroxetina eran bastante graves pero, de manera inexplicable, el CSM/MCA concluyó lo contrario.

En el sondeo de seguimiento, los doctores informaron que los síndromes de abstinencia no tratados tenían una media de 10 días de duración (escala de 1 a 52 días), y que uno de cada cinco pacientes requerían tratamiento con otro fármaco (principalmente un ISRS u otro antidepresivo, o un tranquilizante mayor o menor). Aproximadamente la misma proporción reanudó el tratamiento con paroxetina y fueron incapaces de abandonarlo en tres meses.

La conclusión del CSM/MCA fue: “No hay evidencia de síndrome de dependencia física del medicamento”.

Estos datos también incluye uno o dos informes de síndromes de abstinencia neonatal resultantes del uso de ISRS durante el embarazo (Br J Psych, 1995, 167; 412-3).

En los muchos foros de discusión en Internet sobre el Prozac hay frecuentes referencias a dos fenómenos que habitualmente indican un riesgo de dependencia: dosis escalonadas y tolerancia al medicamento.

Cuando los pacientes lo practican unilateralmente, el aumento de la dosis se considera una clara prueba de dependencia.

El aumento de la dosis puede lograrse de diferentes maneras. Puede implicar una variedad de estrategias: añadir nuevos fármacos en lugar de/así como aumentar la dosis del que se toma; añadir otras sustancias para “aumentar” los efectos de la medicación original, o cambiar a una mayor dosis equivalente de otro medicamento.

Cambiar a los pacientes de un ISRS a otro parece ser algo frecuente, y concuerda con las recomendaciones a menudo suscritas por las publicaciones médicas. En los grupos de discusión, algunos pacientes lo describen como “estar en el tiovivo de los ISRS” y a menudo la razón de ello es el efecto de disminución de la eficacia de un medicamento en particular tras un periodo de uso (el agotamiento de los ISRS).

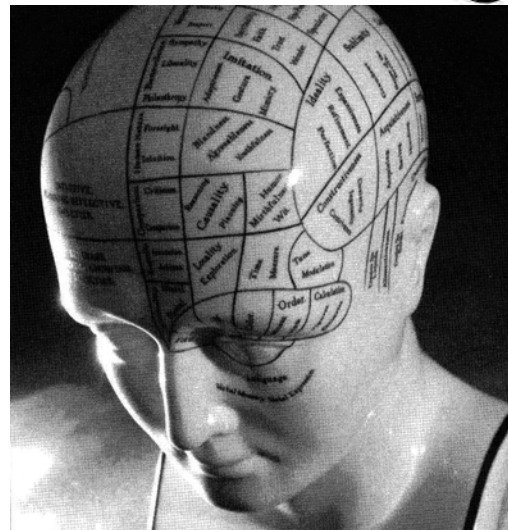
La opinión de los expertos es unánime: con los antidepresivos, la cuestión de la dependencia no se presenta. Los Colegios de Medicina General y de Psiquiatría hacen hincapié en que no hay riesgo de dependencia y recomiendan a los médicos que tranquilicen a los pacientes sobre esta cuestión. Evidentemente, los fabricantes de ISRS consideran tales riesgos remotos y no testaron el potencial de dependencia terapéu-

tica de sus fármacos, ni las agencias de control sobre los medicamentos del Reino Unido ni de EEUU les pidieron que realizaran dichas pruebas. La FDA, aunque no el CSM/MCA, ha requerido que esto conste en las etiquetas. Esto explicaría en gran parte por qué los efectos de abstinencia salen a la luz sólo años más tarde de la autorización.

Desde entonces, CSM/MCA han concluido que los síndromes de abstinencia de los principales ISRS son limitados y carentes de gravedad. Por tanto, no se ha requerido a la mayoría de los fabricantes de ISRS que adviertan a los facultativos (o a los pacientes) sobre ningún elemento de riesgo, ni se ha aconsejado el abandono gradual del tratamiento. El prospecto de la fluoxetina insinúa que sería de esperar que los pacientes dejaran con facilidad el Prozac porque los síntomas de abstinencia disminuyen acorde al efecto (*Physicians's Desk Reference*, 1996: 919-23). Una considerable minoría de pacientes no estarían de acuerdo con esto.

El peligro y la gravedad de la dependencia de los psicotrópicos tienden a incrementarse con las dosis altas y el uso prolongado. Pero como la dependencia no se considera un problema con los antidepresivos (*Br Med J*, 1996; 313:858-9), se recomienda el tratamiento a largo plazo para evitar una reaparición de una enfermedad subyacente o el comienzo de otra nueva.

Las pruebas relativas a los efectos adversos potenciales del uso prolongado son escasas, pero no hay pruebas de interés, probablemente porque los riesgos de no-intervención se consideran mucho mayores. Además, los pacientes que experimentan los peores efectos no deseados tienden a dejar el tratamiento en seguida o a desarrollar tolerancia si persisten en él.



Los relativamente escasos estudios del uso a largo plazo se centran sobre todo en la eficacia, y la mayoría duran un año. La investigación sobre los efectos adversos a largo plazo resultaría complicada, cara y difícil de financiar. Si también tenemos en cuenta que los ISRS aún no se han utilizado el suficiente tiempo para estar seguros de sus efectos, los riesgos asociados a su uso prolongado sólo pueden estimarse. No deben descartarse problemas inesperados y riesgos de daño pernicioso. Pueden hacerse evidentes sólo en el futuro, como en el caso de los tricíclicos y muchos otros fármacos.

Informes de casos de adictos al Prozac

“Disminuímos la dosis del fármaco y dos semanas más tarde Julia me llamó para decir que estaba tocando fondo otra vez: ‘Vuelvo a ser una bruja’. Se sentía fatal, pesimista, furiosa, exigente... ‘No me siento yo misma’. Reanudó el tratamiento con una dosis más alta de Prozac. En dos semanas se sintió algo mejor; cinco semanas más tarde estaba ‘casi bien otra vez’, con más días buenos que malos. Dijo que con una dosis menor del

Crítica

fármaco el trabajo había sido una tortura". (*Listening to Prozac*, Viking, New York, 1993).

"Estoy tomando Prozac desde Pascua. Al principio, con 20 mg funcionaba de maravilla, luego los efectos disminuyeron. Ahora tomo 40 mg y funcionaba bien, pero, una vez más, los efectos han ido disminuyendo y me estoy sintiendo francamente deprimida otra vez". (Internet-15)

Mi mujer ha tomado Paxil de vez cuando, variando las dosis, durante unos dos años... Normalmente, a las 24 horas de empezar a tomar el Paxil salía totalmente de la depresión, incluso cuando tenía síntomas muy graves.

El problema es que después de un tiempo parece dejar de hacer efecto... Normalmente toma 60 mg al día en dos veces. También toma Klonopin 2 mg al día en cuatro dosis. Ayer comenzó a añadir 50 mg de Doxepin por la noche para tratar de estimular el Paxil". (Internet-16).

Después de tomar Prozac durante dos años, de repente, cuando llevaba cinco meses tomando 20 mg, dejó de hacerme efecto. Me aumentaron la dosis a 40 mg y siguió sin hacerme efecto..." (Internet-17)

Alternativas a los fármacos para la depresión

Dieta

Asegúrese de que ingiere suficientes grasas, tanto mono como poliinsaturadas. Suprima la cafeína y el azúcar refinado, asociados a la depresión.

Suplementos

Tome vitamina B, en especial B6, ácido fólico, tiamina, riboflavina y B12, cuyos niveles bajos se asocian a la depresión. Otros importantes reguladores del estado aními-

co son vitamina C, calcio, cobre, magnesio, potasio y ácidos grasos omega-6.

Hierbas

Al menos 23 estudios han probado que la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es tan eficaz como muchos antidepresivos con bastantes menos efectos secundarios (BMJ, 1996; 313: 253-8). Otras hierbas con evidencia científica de éxito son el ginseng siberiano y el Forskolin.

Terapia verbal

Se ha demostrado que una terapia con un psicoterapeuta titulado (no un psiquiatra, puede limitarse a prescribir fármacos) puede ser tan eficaz como los antidepresivos.

Reguladores del estado anímico naturales

Desgraciadamente la mayoría no están en el mercado, pero la L-Fenylalanina, un aminoácido esencial, ha demostrado mejorar el estado de ánimo en pacientes depresivos.

¿Una ratonera mejor?

Los ISRS se promocionan como anti-depresivos con menos efectos no deseados que los otros, más aceptables para mayor número de pacientes y más inocuos en caso de sobredosis (y así se disminuye el riesgo de suicidio). Dos meta-análisis independientes, (iniciado cada uno de ellos con una cuidadosa búsqueda en la literatura médica para identificar bien todos los ensayos controlados) han llegado, en general, a conclusiones similares: que los ISRS tienen alguna ventaja sobre los otros, pero no excesiva.



Resultados de 62 ensayos (la mayoría de 4 a 6 semanas de duración) mostraron un 54% de porcentaje de abandono con los antidepresivos tricíclicos contra el 49% con los ISRS. Esto indica una clara ventaja, no decisiva, de forma que la diferencia total es “comparativamente pequeña y puede no ser clínicamente relevante” (Br Med J, 1995; 310: 1433-8). Otro análisis de 63 ensayos, que incluye 16 que comparan un ISRS con un no tricíclico, demostró que un 3% menos de pacientes abandonan el tratamiento con ISRS a causa de los efectos secundarios, sin ninguna diferencia en el porcentaje total de abandono o por abandonos debidos a la falta de eficacia (B Med J, 1993; 306: 683-7).

Se indica que la pequeña ventaja de los ISRS se debe a la cantidad de informes espontáneos (tarjetas amarillas) de reacciones adversas sospechadas dirigidas al Comité de Seguridad de los Medicamentos/Agencia de Control de los Medicamentos (CSM/MCA). Las cifras reales han de tratarse con gran precaución, especialmente porque en realidad se informa de relativamente pocas reacciones adversas sospechadas; incluso las reacciones adversas graves y fatales son menos de 1 entre 10. Sin embargo, los informes sobre los tres ISRS principales, tras 10 años de uso, se aproximan al número total de tarjetas amarillas presentadas de todos los fármacos prescritos en un año, y excede con mucho las cifras de antidepresivos supuestamente más problemáticos. Indica que la sertralina podría ser posiblemente un punto de partida más agradable que la fluvoxamina, pero, por lo demás, probablemente hay poca diferencia entre cualquiera de ellos.

Los efectos secundarios de los ISRS comúnmente reconocidos (que afectan al menos al 5% de los pacientes) incluyen: agitación, ansiedad, mareo, dolor de cabeza,

insomnio, náuseas, nerviosismo, somnolencia, sopor y temblores. Otros efectos citados regularmente (1-5% de incidencia) incluyen: pérdida de la libido, disfunción sexual, dificultad de concentración, confusión, sueños anormales y pesadillas y amnesia. Además, cerca del 5% de los informes aluden a agresividad, alucinaciones, fatiga, malestar y despersonalización. Los ISRS pueden causar un amplio espectro de efectos secundarios psiquiátricos y neurológicos, resultante en una sobreestimulación en algunos casos y sedación en otros.

Fuente: WDDTY- Vol. 8, nº 11

Contacto: What Doctors Don't Tell You
Satellite House – 2 Salisbury Road
London SW19 4EZ – Inglaterra
Tel. 020 8944 9555
Fax. 020 8944 9888
Correo-e: cs@wddty.co.uk
Web. wddty.co.uk

