



Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría

ISSN: 0211-5735

ISSN: 2340-2733

redaccion@RevistaAEN.es

Asociación Española de Neuropsiquiatría
España

Coucheiro, Paloma; de la Mata, Iván
Entrevista a Mark Horowitz
Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría,
vol. 44, núm. 145, 2024, Enero-Junio, pp. 243-267
Asociación Española de Neuropsiquiatría
Madrid, España

DOI: <https://doi.org/10.4321/S0211-57352024000100013>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265078247017>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la academia

Entrevista a Mark Horowitz

Interview with Mark Horowitz

PALOMA COUCHEIRO^a, IVÁN DE LA MATA^b

a) Psiquiatra, codirectora ESMAEN, miembro del Grupo de Psicofarmacoterapia AEN-PSM.

b) Psiquiatra, miembro del Grupo de Psicofarmacoterapia AEN-PSM.

Correspondencia: paloma.coucheiro@gmail.com

Los contenidos de este artículo están bajo una Licencia Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0
(Atribución-No Comercial-Compartir igual).



“La falta de reconocimiento de la existencia de los síntomas de abstinencia genera un gran sufrimiento en los pacientes”.

Entrevistamos a Mark Horowitz, residente de psiquiatría e investigador sobre la neurobiología de la depresión y la farmacología de los antidepresivos

EL PASADO MES DE MARZO, con ocasión de la reciente publicación de *The Maudsley Deprescribing Guidelines* (Guía de deprescripción Maudsley), entrevistamos a uno de sus autores. M. Horowitz es investigador clínico en el National Health Service (NHS) e investigador clínico honorario en el University College London (UCL), además de autor de múltiples artículos de alto impacto sobre neurobiología de la dependencia y la deprescripción de psicofármacos. El impacto de sus investigaciones trasciende el ámbito académico y tiene también gran repercusión en el debate social acerca de la sobreprescripción de antidepresivos y sus efectos a largo plazo.

Desde la Escuela de Salud Mental y el Grupo de Psicofarmacoterapia consideramos de enorme interés su trabajo para poder extender un debate necesario en torno a estas cuestiones que a día de hoy están muy presentes en nuestras consultas y que requieren de profundización teórica y concienciación colectiva.

Queríamos hablar del papel fundamental que han tenido las experiencias en primera persona sobre la investigación en la deprescripción. Proyectos como The Icarus Project han señalado la necesidad de generar documentos y espacios de estudio al respecto. En su caso, ¿qué es lo que le ha movido a investigar sobre el tema de la deprescripción?, ¿qué papel continúan jugando las experiencias en primera persona?

Creo que la experiencia en primera persona es muy importante. Yo no habría entendido los problemas que supone dejar los antidepresivos u otros fármacos psiquiátricos si no hubiera pasado por ello durante mi formación médica, mi formación en psiquiatría y mi doctorado.

Nunca había estudiado durante mi formación las dificultades que tiene la gente para dejar los antidepresivos u otros fármacos psiquiátricos. Sí tenía la sensación de que dejar las benzodiacepinas era difícil, pero solo cuando al final de mi doctorado intenté dejar un antidepresivo, que había estado tomando durante más de diez años, aprendí rápidamente lo difícil que podía ser. Lo dejé en un lapso de tiempo de cuatro meses. Creo que lo dejé con mucho cuidado, más despacio de lo que marcaban las guías clínicas y usé una versión líquida del fármaco. Sin embargo, mi mundo cambió por completo. Tenía problemas para dormir y me despertaba por la mañana preso de un pavor absoluto, casi terrorífico, como si me persiguiera un animal salvaje, con el corazón taquicárdico, cubierto de sudor. Podía estar en ese estado entre diez u once horas al día, sintiendo cierto alivio por las tardes. Empecé a correr y corría hasta hacerme sangre en los pies solo para conseguir un poco de alivio, me sentía mareado. Las cosas a mi alrededor parecían irreales. En ese periodo, encontré la mayor ayuda en los testimonios de otros pacientes que describían experiencias muy similares a través de internet; porque las guías clínicas o los artículos académicos de los líderes teóricos en ese campo decían que dejar este tipo de medicamentos solo causaba síntomas leves y breves. Decían que no era un gran problema, que era fácil dejarlos. Así que acabé encontrando el mayor reconocimiento de lo que me estaba pasando y las directrices de cómo dejarlo en los grupos online de pacientes.

Si no hubiera pasado por el proceso yo mismo, nunca habría creído lo duro que puede ser, lo mucho que pueden durar estos síntomas, ni habría llegado a conocer las estrategias existentes que seguían otras personas para dejarlos.

Así que entiendo cuando muchos de mis colegas no aprecian estos temas porque la enseñanza que han recibido es que no es un problema significativo. Proyectos como The Icarus Project ponen de relieve cómo los pacientes se han visto obligados a asumir la divulgación de estos temas tras haber sido ignorados en gran medida por las compañías farmacéuticas y después de que los artículos académicos que han hecho los psiquiatras y otros investigadores no hayan prestado suficiente atención a estos asuntos.

Por ello creo que podemos hacerlo mejor, que podemos unirnos en esta tarea (investigadores y usuarios) para generar recursos que permitan utilizar los medicamentos de la mejor manera posible.

A diferencia de otras especialidades como la geriatría, donde la conciencia sobre la polifarmacia y la deprescripción está presente desde hace tiempo, la psiquiatría ha tardado en visibilizar el problema de la sobreprescripción y los problemas de la retirada de psicofármacos. ¿A qué ha sido debido todo ello?

Supongo que estos temas se abordaron por primera vez en geriatría porque los problemas son muy evidentes cuando se trata de personas mayores. Algunas de las características propias de esta población, como la peor metabolización de los fármacos, la polifarmacia o las múltiples interacciones farmacológicas, hacen de este problema un asunto más obvio.

En psiquiatría, sin embargo, creo que podría haber múltiples razones para que esto no se haya abordado. En parte, las compañías farmacéuticas han sido ingeniosas a la hora de ocultar el problema en relación con la deprescripción de antidepresivos. Lo que las compañías farmacéuticas hicieron fue realizar estudios sobre la interrupción de los antidepresivos, por ejemplo, después de que los pacientes los hubieran tomado entre ocho y doce semanas. Después de ocho a doce semanas de tratamiento, la mayoría de la gente tiene síntomas leves y breves al dejar de tomarlos. Aunque, en realidad, con algunos fármacos como la venlafaxina se pueden llegar a tener síntomas extremadamente graves después de solo unas pocas semanas de la toma del fármaco, en la mayoría de los casos los síntomas suelen ser de menor intensidad. Las compañías farmacéuticas publicaron múltiples artículos en este sentido donde hablaban de estos síntomas leves y breves, y acuñaron el término síntomas de discontinuación para definirlos, un eufemismo para definir la abstinencia producida. Esos artículos se distribuyeron ampliamente por Australia, Reino Unido y América, y entraron en las guías clínicas. Así que en las guías clínicas de esos países, y seguramente también en España, se afirmó durante muchos años que los síntomas de retirada de los antidepresivos son de baja intensidad y de corta duración. Y eso podría ser cierto si has estado con el tratamiento durante solo ocho semanas, pero lo que sabemos es que cuanto más tiempo se toman estos fármacos, más difícil es dejarlos, más se

adapta el cerebro a ellos y más graves y duraderos son los efectos de la abstinencia. Así que, para mí, lo que las compañías farmacéuticas han hecho es el equivalente a lo que podría hacer una compañía de automóviles que diga que si un coche se choca contra un muro a cinco kilómetros por hora no le pasará nada, ignorando, claro, que la gente habitualmente conduce a sesenta kilómetros por hora. Podemos decir que se ha desinformado en gran medida a la población sobre la gravedad de los efectos de la retirada de los fármacos, lo que ha hecho que no se haya prestado atención a los problemas que tiene la gente para dejar de tomarlos.

Con respecto a la sobreprescripción, en los últimos veinticinco años ha habido un aumento anual de prescripciones debido a que cada vez se recetan más fármacos y se mantienen durante más tiempo. Esto es debido a que en parte las personas tienen problemas para finalizar los tratamientos, así como a la existencia de una medicalización masiva de los problemas vitales de la gente. Sabemos que a mucha gente se le recetan antidepresivos y otros fármacos psiquiátricos en el contexto de un divorcio, el fallecimiento de un ser querido u otros duelos. Y esta tendencia global muy fuerte a medicalizar lo que podrían verse como problemas normales en la vida de las personas ha supuesto que la línea entre la verdadera enfermedad mental y los problemas de la vida se haya difuminado. En este sentido, supongo que la psiquiatría se ha beneficiado de ello y probablemente se ha resistido a cuestionarlo.

Parece que en sustancias como las benzodiacepinas es conocido su potencial de dependencia y tolerancia y da la impresión de que hay mayor sensibilidad en los médicos y mayor conciencia en la población sobre los riesgos de uso y las dificultades en su retirada. ¿Por qué es tan importante plantearse una deprescripción también en los antidepresivos?

Existen muchas razones que nos hacen plantearnos la retirada de los antidepresivos. En algunos casos los efectos adversos asociados superan a los beneficios. Hay numerosos efectos secundarios descritos, como que más de la mitad de las personas en tratamiento tendrán dificultades sexuales o alteraciones emocionales. Más de la mitad de las personas encuestadas afirman sentirse emocionalmente insensibles, es decir, que su gama emocional se ha visto restringida, lo que tiene consecuencias en su calidad de vida y en su capacidad para intimar con los demás (1). También se han descrito el aumento de peso, el deterioro de la concentración, de la memoria y del descanso nocturno como consecuencias derivadas de su uso. También hay un claro, pequeño pero significativo, aumento del riesgo de teratogenicidad en las mujeres que toman estos medicamentos.

Además, hay algunos estudios que sugieren que a largo plazo estos fármacos pueden ocasionar problemas de salud física: aumento del riesgo de osteoporosis,

cataratas, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, ictus, caídas e incluso muerte prematura. Existe un debate abierto sobre hasta qué punto estos efectos son causa de la depresión o de los propios fármacos.

También debemos pensar que a muchas personas se les prescriben estos fármacos en momentos de estrés agudo. Es decir, que si el estresor se resuelve es posible que ya no los necesiten. En otros casos, puede que hayan encontrado otras formas de sobrellevar la situación o que simplemente ya no quieran tomarlos. Por ello, es necesario que, en el mundo moderno en el que vivimos, respetemos la autonomía de los pacientes.

Además, muchas personas toman estos medicamentos durante más tiempo del recomendado por las guías clínicas. La mayoría de las guías recomiendan que para un único episodio de ansiedad o depresión se mantenga el tratamiento entre seis y doce meses. Sin embargo, en Inglaterra la mayoría de la gente los toma durante más de dos años, en Australia durante cuatro años y en América entre cinco y diez años. Es decir, que la mayoría de la gente los toma durante más tiempo de lo que recomiendan las propias guías clínicas.

Y, por último, es importante destacar que incluso esas mismas guías han sido cuestionadas por la forma en que se realizan los estudios para analizar los efectos a largo plazo de los antidepresivos, como luego explicaré, y que abren importantes interrogantes sobre su eficacia a largo plazo.

Ha mencionado cómo en el caso de los antidepresivos se utilizaba el término discontinuación para nombrar algunos de los efectos adversos asociados a su interrupción, si bien en los últimos años se ha preferido el uso del término abstinencia por el potencial riesgo eufemístico del término discontinuación. ¿Podría contarnos más en detalle sobre este asunto? ¿Puede hablarnos sobre las diferencias entre los conceptos de dependencia, adicción y tolerancia?

El término de discontinuación fue acuñado por Eli Lilly en 1996 para atajar el problema de la adicción que afectaba al mercado de las benzodiacepinas. No querían que su producto estuviera asociado con “benzodiacepinas y adicción”. Así que inventaron una palabra, que es un eufemismo, para referirse al síndrome de abstinencia. No tiene un significado real. Si lo describes, utilizas las mismas palabras que necesitas para definir el síndrome de abstinencia. Se trata de síntomas que aparecen cuando dejas de tomar un fármaco. Cuanto más tiempo lleves tomándolo o mayor sea la dosis, más síntomas de abstinencia tendrás, así que es un concepto idéntico. Es solo una palabra que suena menos preocupante que síndrome de abstinencia. Es una forma educada de desviar la atención de lo grave que puede ser el asunto. En

Inglaterra, se ha descartado el término discontinuación en gran medida. Ahora, el Royal College of Psychiatrists, las guías clínicas NICE e incluso las autoridades sanitarias utilizan la palabra abstinencia. Ha habido artículos de opinión en Australia e Inglaterra que dicen que no debemos endulzar la terminología para los pacientes. Estamos hablando de efectos de abstinencia. Es un término científico. No deberíamos utilizar los términos de marketing de las compañías farmacéuticas cuando hablamos con los pacientes. Creo que es lo justo.

En relación con el tema de la adicción, es importante ser claro. Los antidepresivos no son adictivos. La gente no los esnifa, no los roba, no se los inyecta, no se colocan con antidepresivos. Así que no creo que los antidepresivos causen adicción y tampoco lo cree nadie. Pero hay otro término, dependencia física, que se ha confundido con frecuencia con adicción. Esto es debido a que en el manual DSM-III se consideró que la palabra adicción era peyorativa y fue sustituida por el término dependencia física. Esto ha provocado que los términos se hayan mezclado en la literatura médica y en la discusión común, pero en realidad son diferentes conceptos en farmacología.

La dependencia física es la adaptación predecible del cerebro y el cuerpo a una sustancia que afecta al cerebro si se usa repetidamente. Así, por ejemplo, estoy seguro de que la mayoría de nosotros, en general, somos físicamente dependientes de la cafeína. Probablemente todos la consumimos a diario, nuestro cerebro se acostumbra a ella, pero ninguno de nosotros la esnifa, roba a la gente o está obsesionado con la cafeína. Pero si la dejáramos, tendríamos un síndrome de abstinencia. Y de hecho, la única evidencia física de dependencia física es un síndrome de abstinencia.

Así que, por definición, los antidepresivos claramente causan dependencia física. Se puede ver en el cerebro. Después de solo varias semanas con un antidepresivo, se pueden observar cambios en la sensibilidad del receptor de serotonina, la cual está regulada a la baja debido al exceso de serotonina. Todo esto es una consecuencia de la homeostasis. Cuando hace demasiado calor, sudamos. Cuando hace demasiado frío, temblamos. Cuando nuestro cerebro está expuesto a demasiada serotonina, se vuelve menos sensible a esta. Así, vemos que cuando se retira un fármaco en un cerebro que está habituado a una cantidad elevada de serotonina, aparece una diferencia entre lo que el cerebro espera y lo que le es dado por el fármaco que da lugar a los síntomas de abstinencia.

Y el elemento clave aquí es que cualquier droga que provoque adaptaciones en el cerebro que duren más de lo que tarda la sustancia en ser eliminada del cuerpo provocará síntomas de abstinencia. Por poner un ejemplo: si entras a un concierto ruidoso tus tímpanos se volverán menos sensibles al sonido y si después sales a una calle tranquila, todo sonará amortiguado durante unos minutos. Ahora bien, el sonido ha desaparecido en cuanto cierras la puerta del concierto. Pero, ¿qué es lo que

ocurre? Los tímpanos tardan unos minutos en volver a su sensibilidad normal, por eso oímos de forma amortiguada un tiempo después de salir. Se trata del “síndrome de abstinencia del sonido”. Y esto mismo es lo que ocurre con los antidepresivos.

Cuando se deja un antidepresivo, se elimina del cuerpo en unos días o semanas. De forma similar a lo que ocurría con el sonido, desaparecen con bastante rapidez. Sin embargo, los cambios en el cerebro sabemos que pueden durar más tiempo. Hay estudios en humanos que muestran que hay cambios en el sistema serotoninérgico que pueden durar hasta cuatro años después de dejar el fármaco (en aquellos casos que han sido empleados durante mucho tiempo). Algo similar también se ha descrito en animales. Y es por eso que pensamos que los síntomas de abstinencia pueden durar tanto tiempo después de dejar los antidepresivos.

Por último, y en relación con lo que hemos comentado, debemos hablar de la tolerancia a los antidepresivos. Durante mucho tiempo, se ha minimizado la problemática de la tolerancia a los antidepresivos, pero es importante entender, y aquí es donde los eufemismos pueden generar confusión, que la tolerancia y la abstinencia son dos caras de la misma moneda. Es decir, que cuanto más tolerancia se genere hacia un fármaco, más síntomas de abstinencia se desarrollarán. Por ello, no tiene sentido decir que los antidepresivos no generan tolerancia. Cuando te adaptas a un fármaco, te vuelves tolerante a él, el fármaco tiene menos efecto y entonces, cuando dejas de tomarlo, aparecen los síntomas de abstinencia. Es importante conocer esto.

¿Podría describirnos cuáles serían los principales síntomas asociados a la abstinencia de antidepresivos, tanto a nivel físico como psicológico?

Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir tanto en la reducción como en la retirada completa de los antidepresivos. Existe mucha variedad de síntomas de abstinencia debido a que estos no solo actúan a nivel cerebral, sino que afectan al sistema nervioso en su totalidad, al sistema gastrointestinal, a la médula ósea y al sistema hormonal. Y es curioso, porque en muchas ocasiones la gente solo alcanza a apreciar los efectos en su totalidad cuando los retiran y aparecen este tipo de síntomas.

Por ello, pueden aparecer tanto síntomas físicos como psicológicos (2). Con respecto a estos últimos, me refiero a síntomas que afectan a la expresión emocional, al estado anímico... Los síntomas más comunes incluyen: estado de ánimo depresivo, ansiedad, ataques de pánico, irritabilidad, ira e incluso ideas de muerte (en ocasiones esto ocurre por primera vez). Acabamos de realizar un estudio en el que descubrimos que antes de empezar a tomar antidepresivos, tres de cada diez personas de nuestra muestra presentaban ideación autolítica, pero después de dejar de tomar antidepresivos la proporción aumentaba hasta seis de cada diez personas.

En otras palabras, tres de cada diez personas experimentaron por primera vez ideas de muerte tras dejar de tomarlos. Estos son datos que nos orientan sobre la gravedad de los síntomas.

El otro síntoma que creo que se pasa por alto muy a menudo es la acatisia. La acatisia es mucho más conocida tras el uso a largo plazo de antipsicóticos, pero las personas que dejan los antidepresivos y también las benzodiacepinas pueden desarrollarla también. Se trata de una sensación de inquietud, de terror. Yo experimenté parcialmente la acatisia cuando dejé los antidepresivos y fue la cosa más aterradora por la que he pasado. También creo que es de las experiencias más alarmantes que he visto en algunos pacientes. Además, es muy difícil de tratar.

Estoy comentando todo esto para señalar que dejar este tipo de fármacos no solo consiste en sentirse un poco triste, sino que puede llevar asociados síntomas más graves. Y también debo decir que todos los síntomas que he mencionado, como la ansiedad o el ánimo bajo, sabemos que están relacionados con la abstinencia, puesto que algunos estudios los han descrito en personas que dejaban los antidepresivos que no tenían prescritos por problemas de salud mental. Se trataba de estudios en los que los antidepresivos se pautaron para la menopausia, para el dolor e incluso en voluntarios sanos y que desarrollaron estos síntomas tras el cese de la medicación. Esto nos hace pensar que esta sintomatología es diferente a una simple recaída.

En relación con los síntomas físicos, como hemos dicho, pueden ser muy variados debido a que los antidepresivos afectan a distintos sistemas orgánicos. Pueden aparecer síntomas como cefaleas, mareos, temblores musculares o dolor. Muchas personas incluso experimentan los denominados “*brain zaps*”, que es una sensación a nivel cefálico como de una descarga eléctrica. Se trata de experiencias que pueden ser muy desagradables. Muchas personas pueden sufrir inestabilidad o incluso cambios en la visión. Hay una lista muy larga de síntomas que, si no se conocen, o si los médicos no son conscientes de ellos, pueden llevar a todo tipo de diagnósticos erróneos. Puede llevar a la gente a pensar en la posibilidad de estar sufriendo un ictus u otros trastornos neurológicos o incluso, en ocasiones, puede llevar a la falta de credibilidad de los pacientes, catalogándose el malestar de simulado o psicossomático. En ocasiones, también puede llevar al error de diagnosticar una nueva alteración psicológica sobreañadida... Como vemos, hay múltiples síntomas y todos ellos se pueden solapar con otros diagnósticos. Por tanto, ¿cómo distinguirlos? Esta es una pregunta frecuente y que no tiene una respuesta sencilla, puesto que diferenciarlos puede ser complicado, ya que hay mucho solapamiento (3). No obstante, creo que hay tres formas principales de distinguirlos:

La primera es el momento en que aparecen los síntomas. Si los síntomas aparecen en un par de días o en una semana, es muy probable que se trate de un síndrome de abstinencia, porque es demasiado pronto para experimentar una recaída. Pero me

gustaría señalar una dificultad, y es que he visto muchos síntomas de abstinencia de inicio tardío en los que, seis u ocho semanas después de retirar el fármaco, aparecen *brain zaps*, dolores de cabeza y mareos, que suelen ser muy típicos de la abstinencia. Lo que impresiona es que existen presentaciones mucho más tardías de lo que dicen los libros de texto, y esto puede generar mucha confusión a la hora de diferenciar una recaída de una abstinencia. Hay algunos estudios que lo relacionan con que algunos fármacos pueden tardar más tiempo en dejar de actuar a nivel central de lo que pensamos a partir de los niveles plasmáticos periféricos.

La segunda forma de diferenciarlos es a través de la objetivación de síntomas que no había experimentado la persona previamente, como los mareos, dolores de cabeza o *brain zaps*, que pueden ser señales evidentes. No son parte de la ansiedad o la depresión. No obstante, voy a señalar que los síntomas psicológicos también son muy comunes en la abstinencia. Por ejemplo, digamos que a alguien se le prescribió un antidepresivo porque estaba bajo de ánimo, apático, después de la muerte de su madre. Tres años después se retira el fármaco y comienza con ataques de pánico, insomnio y elevado nerviosismo. En este caso será más probable que pensemos que ha desarrollado síntomas de abstinencia, bastante comunes, a que casualmente haya desarrollado un trastorno de pánico de nueva aparición que curiosamente coincide con el momento en que deja su tratamiento. Así que creo que tenemos que hacerlo, es muy útil. Yo lo hago en mi clínica. ¿Cuáles eran los síntomas que la gente tenía antes de empezar a tomar los medicamentos? ¿Qué tienen ahora? Incluso si es puramente psicológico, es bueno pensar en el síndrome de abstinencia. E incluso es importante pensar que los síntomas pueden ser muy familiares para la gente, puesto que, por ejemplo, si todos nos sentamos y bebemos demasiada cafeína todos nos pondremos ansiosos. Así que cuando las personas se deprimen o se ponen ansiosas durante el síndrome de abstinencia, les puede resultar muy familiar, porque son síntomas psíquicos comunes aunque sean efecto de la abstinencia de fármacos.

Y, por último, otro elemento útil para diferenciarlos, que puede servir de guía, es el efecto tras la reintroducción de la medicación o la vuelta a la última dosis previa. Generalmente, los síntomas de abstinencia desaparecen en unos pocos días o un par de semanas, en contraste con las recaídas, en las que eso llevaría más tiempo. Aunque hay que señalar que cuanto más tiempo se tarde en reintroducir el fármaco, el cese sintomático puede ser más complicado. A veces la gente no responde rápidamente al volver a tomar los medicamentos, pero, en líneas generales, la rapidez de la respuesta puede ser un referente útil.

En su libro describe, y como ha comentado ahora, cómo la dosis del fármaco y el tiempo de uso influyen en la intensidad y la duración de la sintomatología de abstinencia. Además, describe la existencia de síndromes de abstinencia.

cia prolongados, que han sido minimizados de manera continuada y que podrían llegar a ser malinterpretados como una recaída o al diagnóstico de otra patología. ¿Qué consecuencias podría tener este fenómeno?, ¿podría llevar a una cascada terapéutica en el contexto de ser considerados como depresiones resistentes?

Esto es realmente importante. Creo que en la actualidad existe una concienciación creciente sobre la existencia de síntomas de abstinencia provocados por los antidepresivos u otros fármacos psiquiátricos. No obstante, creo que se minimizan las consecuencias. Quizá se piense que se trata de un mero mareo, dolor de cabeza o sentirse un poco desanimado durante una o dos semanas. Si solo fuera eso, claro, no sería un gran problema. Creo que uno de los motivos de que se piense así es que las guías clínicas han descrito durante años que, efectivamente, se trata de síntomas leves y breves que duran alrededor de una o dos semanas. Sin embargo, la cuestión reside en que existen síndromes de retirada prolongados que sí suponen un gran problema, ya que la realidad es que estos síndromes, en algunas personas, pueden llegar a durar meses o incluso años. Este tipo de síndromes fueron descritos por primera vez en relación con las benzodiacepinas.

En los años ochenta y noventa, Heather Ashton publicó una serie de artículos sobre los síndromes de abstinencia prolongados en las benzodiacepinas en los que describía la aparición de síntomas somáticos, psicológicos y neurológicos que duraban meses o años en pacientes que dejaban estos fármacos. En los últimos años, la FDA y otros investigadores han señalado que estos síntomas de abstinencia también se producen con los antidepresivos, los antipsicóticos, los estabilizadores del ánimo, los gabapentinoides, así como otros medicamentos psiquiátricos. Y la pregunta que se formula habitualmente es: ¿cómo es posible que estos fármacos causen síntomas que pueden durar meses o años si tardan días o semanas en abandonar el organismo? En ocasiones se responde creyendo que se trata de una enfermedad mental, de algo psicossomático o algo que está en la cabeza de la gente. Y creo que una de las piezas que faltan es entender lo que dije anteriormente, que los cambios a nivel cerebral causados por los fármacos pueden persistir durante meses o años, lo que coincide con los síntomas de larga duración descritos por muchas personas.

Un punto de apoyo muy útil es el ejemplo de la discinesia tardía por antipsicóticos. La discinesia se produce por la exposición a antipsicóticos que da lugar a una hipersensibilidad dopaminérgica y que puede durar años después de la retirada de los antipsicóticos, según describen estudios de los ochenta y noventa. ¿Y eso qué significa? Significa que los cambios cerebrales causados por la exposición a los antipsicóticos persisten en el cerebro y pueden durar años. De hecho, hay algunos estudios que dicen que en unos cinco años los síntomas pueden mejorar bastante

para muchas personas si dejan de estar expuestas al fármaco. Lo uso como ejemplo porque muestra lo duraderos que pueden ser los efectos de los fármacos después de dejar de tomarlos. Hay datos similares para los antidepresivos en animales y humanos, como he mencionado. Ahora bien, la falta de reconocimiento de este trastorno causa un enorme sufrimiento a los pacientes porque van a ver a médicos que les dicen: “mira, los libros describen una semana o dos, tú llevas seis meses o dieciocho meses, esto no puede ser síndrome de abstinencia”, y acaban diciéndoles que es una enfermedad mental, que es síndrome de fatiga crónica, que es trastorno neurológico funcional o síntomas médicamente inexplicables. Algunas de las versiones modernas de las condiciones psicosomáticas.

Eso da lugar a que los pacientes sufran *gaslighting*, porque se les dice que todo está en sus cabezas, que no es algo médico. Es decir, significa que no reciben apoyo. Algunas personas que sufren estos síntomas están incapacitados por ellos, no pueden pensar con claridad o tienen síntomas psicológicos graves. La ausencia de reconocimiento del sufrimiento derivado de los psicofármacos deriva en la ausencia de apoyos psicosociales.

En algunos casos, como mencionabais, se inician escaladas farmacológicas que derivan en diagnósticos de enfermedades mentales resistentes al tratamiento que, irónicamente, pueden generar más daños. Digo irónicamente, puesto que se da un tratamiento para un daño generado por fármacos y se trata con más fármacos, lo que potencialmente puede derivar en un agravamiento de los síntomas. En este sentido, yo recibo muchos correos electrónicos y mensajes de personas que creen que sus médicos no reconocen una clínica que les está ocasionando muchos problemas. Esto me ha hecho pensar en la clínica asociada al COVID persistente, donde creo que ha podido suceder algo similar. Mucha gente describía síntomas oscilantes que duraban meses o años tras haber pasado la infección (oscilaciones que parecen ser también otro aspecto de los síntomas de abstinencia persistente) y que generalmente mejoraban lentamente a lo largo del tiempo, sin saber el motivo (algo que podía estar relacionado con la reparación o quizás con factores de estrés, no está claro). Para el COVID persistente, en primer lugar, la gente pensaba que se trataba de algo psicosomático, algo muy extraño. Pero, dado que existía tanta atención mundial, se llegó a considerar como una entidad independiente con bastante rapidez. Se definió y se le consideró algo “real”. En parte, su establecimiento y su credibilidad tuvieron que ver con que muchos médicos también lo experimentaron. Creo que hay algunas similitudes entre el COVID persistente y los síndromes de abstinencia prolongados, si bien estos últimos suelen ser mucho más graves y además carecen del mismo nivel de reconocimiento, lo que considero que es algo muy desafortunado.

Como hemos visto, los riesgos de aparición de sintomatología de abstinencia aumentan en casos de tratamientos de años de duración. ¿Cuál sería el enfoque que facilitaría la deprescripción en este tipo de casos?

Para empezar, me gustaría señalar que actualmente no se conocen todos los factores que influyen en la severidad de los síntomas de abstinencia, dado que no ha habido mucha investigación al respecto. No obstante, sí sabemos que hay ciertos fármacos que son más difíciles de retirar que otros, ya que su reducción da lugar a un mayor número de síntomas de abstinencia, como ocurre con la venlafaxina, la duloxetina, la desvenlafaxina o la paroxetina. Aunque todos los antidepresivos llevan asociado un riesgo, incluso aquellos que generalmente se toleran mejor, como ocurre con la fluoxetina. Se ha visto que hasta el 50% de los pacientes que se retiran los antidepresivos presentan efectos de abstinencia (2).

Se ha comprobado que experiencias previas de mala tolerancia a la retirada predicen futuras malas experiencias. No obstante, uno de los principales predictores, como apuntabas, es el tiempo de empleo del fármaco. Cuanto más tiempo emplees un fármaco, se producirá mayor neuroadaptación y mayor tolerancia. De ese modo, será más difícil retirarlo, ya que podrán aparecer más efectos de abstinencia.

En la pregunta señalas algo sobre lo que es importante cuestionarse: ¿hay personas para las que será difícil retirar la medicación? Debemos pensar en lo que esto significa. Quiere decir que le estamos diciendo a muchas personas que algunos de los fármacos que toman son tan difíciles de retirar que deberán estar con ellos toda la vida. Y si ese es el caso, entonces debemos informar a estas personas antes de empezar a tomarlos de que eso puede ocurrir, de que pueden no ser capaces de retirarlos una vez iniciado el tratamiento. Quiero señalar que yo no conozco a nadie al que se le haya dicho esto. Nosotros hemos realizado encuestas sobre este tema donde solo un pequeño porcentaje de gente, menos del 10% en Inglaterra, fue informado de los síntomas de abstinencia asociados a los antidepresivos.

Esto tiene que ver con el consentimiento informado. Se debe informar sobre esta posibilidad y sobre la relación del tiempo de uso con la aparición de efectos adversos. Por ejemplo, la mayoría de la gente que está menos de 6 meses con la medicación no tiene dificultades para la retirada. No obstante, la mayoría de la gente que haya empleado los fármacos durante más de tres años podrá tener elevadas dificultades, con altas probabilidades de experimentar efectos adversos severos. Entonces, en estos casos, será necesario sopesar los riesgos y los daños de mantener los fármacos versus los asociados a su retirada, ya que no en todos los casos nos llevará a inclinarnos por el cese de los mismos. Por ejemplo, en una persona de ochenta y cinco años, frágil, con un tratamiento de treinta años de duración, puede que no sea lo adecuado. Yo no creo que todo el mundo deba dejar la medicación, de nin-

guna manera. Pero sí creo que en los casos en los que el usuario no sea considerado frágil o no tenga una edad muy elevada sí debemos plantearnos la posibilidad de retirada, incluso aunque lleve años con el tratamiento. Creo que hay formas útiles de hacerlo. En mi caso, he estado con antidepresivos durante veinte años y he podido retirarlos con éxito. Para minimizar los síntomas de abstinencia es necesario realizar una disminución progresiva y lenta, con reducciones de pequeñas cuantías que cada persona pueda tolerar. Realizar pequeñas bajadas a lo largo del tiempo facilita la readaptación neurológica al descenso del fármaco en sangre. La velocidad varía según el individuo. He visto bajadas del 10% al mes, del 5%, del 2,5%... Por lo que habrá que encontrar el ritmo que pueda ser tolerado en cada caso.

En relación con todo lo que hemos ido hablando, ¿qué errores se han estado cometiendo en la deprescripción y cuáles serían los pasos a seguir para realizar correctamente una deprescripción con los conocimientos actuales?

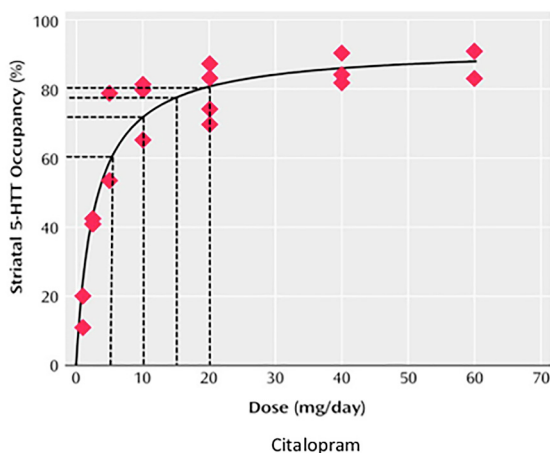
Creo que hay tres principios básicos para dejar de forma segura los antidepresivos y otros psicofármacos:

El primero es que es necesario *reducir las dosis más despacio* de lo que se ha venido haciendo hasta ahora. Sabemos, a partir de estudios hechos con pacientes y médicos, que a la mayoría de las personas se les retiran los psicofármacos en unas semanas. Para los antidepresivos la manera más habitual de retirarlos es reducir la dosis a la mitad entre dos y cuatro semanas, luego reducirla a la mitad otras dos o cuatro semanas, a veces tomando la medicación en días alternos, y luego retirarla. Esta práctica es coherente con lo que las guías clínicas vienen recomendando desde hace muchos años, aunque recientemente se han actualizado en el Reino Unido. Sabemos, por un ensayo aleatorizado controlado realizado en Países Bajos que ha evaluado esta pauta de retirada (mitad de dosis un mes y mitad otro mes) (4) que solo uno de cada dieciséis pacientes con un uso prolongado de antidepresivos logran dejarlos de esta forma. Por tanto, no es un abordaje que parezca muy útil. En un estudio más reciente, el estudio ANTLER (5), la mitad de las personas sí que pudieron dejar los antidepresivos en ocho semanas. Obtuvieron mejores resultados con esta forma de hacerlo, de tal manera que quizá podríamos decir que para la mitad de los pacientes esa pauta puede ser correcta. Pero para la otra mitad hay estudios observacionales donde se utilizaron tiras de reducción gradual que muestran que las personas que lo hacen a lo largo de meses tienen más posibilidades de dejarlos (6-10). Daré otro ejemplo de un estudio de seguimiento a pacientes que se retiran la paroxetina en que el 80% de los que lo hacen con una pauta rápida sufren síntomas de abstinencia, pero si la retiran despacio, con una pauta individualizada, solo un 6% los presentan (11). Como media tardaron nueve meses en retirar la paroxetina, con un rango que

iba desde unas pocas semanas hasta cuatro años; algunas personas tardaron cuatro años en dejar la paroxetina de forma segura. En resumen, la primera cuestión es retirar los antidepresivos más despacio, en meses y a veces incluso en años.

El segundo principio es hacer un *abordaje individualizado*. No conocemos bien todos los factores de riesgo para desarrollar abstinencia, por lo que es muy difícil predecir quién va a tener problemas y quién no. Así que es un proceso que tiene algo de ensayo y error. Puedes hacer una pequeña reducción, por ejemplo un 10% de la dosis, ver cómo responde la persona y en función de esa respuesta determinar las siguientes reducciones. Podemos emplear la analogía de lo que les sucede a los buceadores cuando descienden a gran profundidad. El cuerpo se adapta a la presión alta y se acumula gas en los vasos. Si ascienden deprisa, al disminuir la presión bruscamente, este gas sale de los vasos y provoca daño en los tejidos [enfermedad por descompresión] que provoca cefalea, dolor articular, vértigo... Creo que es similar a lo que ocurre al dejar los antidepresivos y otros psicofármacos: tu cuerpo ha estado acostumbrado a cierto nivel de sustancias químicas y si los retiras bruscamente puedes tener síntomas de abstinencia terribles. Lo que hacen los buceadores es subir un tramo, reajustarse a una diferente presión y cuando se sienten bien en ese nivel subir otro tramo y otra vez reajustarse y así varias veces. Es el mismo proceso para retirar los antidepresivos y otros psicofármacos.

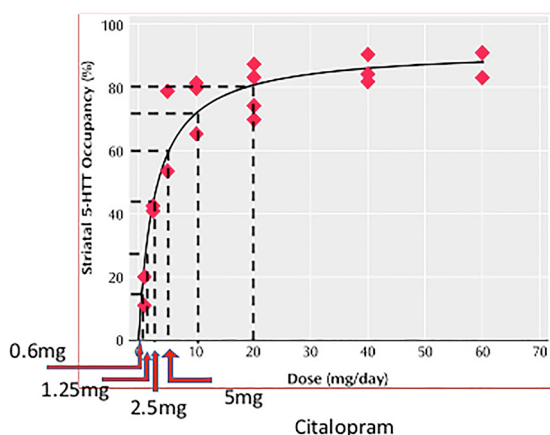
El último principio es entender la manera en que los psicofármacos afectan al cerebro, porque nos puede enseñar cuál es la mejor manera de retirarlos. Voy a poner el ejemplo de lo que sucede con el citalopram, usando un gráfico de un artículo que publicamos en *Lancet Psychiatry* (12).



En el gráfico 1 se puede ver en el eje X las dosis de citalopram y en el eje Y el porcentaje de ocupación del transportador de serotonina (SERT) medido con técnicas de neuroimagen nuclear. Lo que muestra el gráfico es que la relación entre la dosis de antidepresivo y el efecto en el cerebro no es lineal. Aunque de ello no se puedan inferir directamente los efectos clínicos, ya que el

fármaco actúa también sobre otras dianas. Vemos cómo a 40 mg de citalopram no tiene el doble de efecto que a 20 mg, sino que, de hecho, es muy similar: alrededor

del 80% de ocupación del SERT. Sin embargo, dosis extremadamente bajas, como 2 mg de citalopram, tienen casi la mitad de efecto que 60 mg [40% frente a 85%]; es bastante sorprendente lo grande que es el efecto a dosis bajas. Esto es consecuencia de la acción de la ley de masas, que dice que cuando no hay mucho fármaco en el organismo, todos los receptores están desocupados y por lo tanto cada miligramo que se introduzca tiene un gran efecto. Es un poco como al inicio del juego de las sillas cuando todas están disponibles para sentarse. Cuando va aumentando la cantidad de fármaco los receptores se van saturando hasta un punto en que cada miligramo extra produce cada vez menos incremento de efecto en el cerebro, como al final del juego de las sillas. Y así se obtiene esta curva hiperbólica en la que el efecto disminuye y que se refleja en la poca repercusión en los síntomas y efectos secundarios. No es algo que esté separado de la clínica. Además, es algo que repercute en todas las dianas de los antidepressivos en el cerebro. Esto nos ayuda a entender lo que le sucede a las personas si se retiran el fármaco de la manera que se hace habitualmente, que es ir reduciendo la mitad de dosis, luego un cuarto y retirar del todo. Reducir por ejemplo de 20 a 10 mg de citalopram produce un cambio en el cerebro que algunas personas pueden vivir como desagradable, pero para la mayoría puede no ser un problema. Sin embargo, pasar de 10 a 5 mg es una reducción significativa y de 5 a 0 mg es como saltar por un acantilado. Los pacientes refieren exactamente esto: reducir los primeros miligramos es relativamente sencillo, pero los últimos puede ser extremadamente difícil. Y los colegas que no aprecian esta relación pueden ver el problema de la retirada como un problema de que el paciente necesita el fármaco o que tiene una dependencia psicológica. Y sabemos que ocurren muchos errores diagnósticos al final del proceso de retirada. Lo que tiene más sentido farmacológico es reducir no por la cantidad de dosis, sino por la cantidad de efecto en el cerebro.



En el gráfico 2 se muestra cómo se planea una reducción gradual fijándonos en el efecto en el cerebro [% ocupación del SERT estriatal]. Como se ve, se tienen que hacer reducciones con dosis cada vez más pequeñas hasta que se retira, de tal manera que esa última reducción no tenga mayor efecto en el cerebro que las anteriores. Muchos pacientes han llegado a

esta estrategia por ensayo y error, reduciendo un 50% de la dosis cada mes, por ejemplo 20 mg, 10 mg, 5 mg, 2,5 mg, 1,25 mg, 0,6 mg, 0 mg. Incluso con esta pauta

podemos ver cuál es el efecto en el cerebro; de hecho, algunos paciente lo encuentran muy brusco y utilizan algunos pasos intermedios y otros refieren que solo pueden reducir la dosis con bajadas de un 10% al mes. Para mí, es sorprendente cómo las estrategias que han encontrado los pacientes mediante ensayo y error se corresponden mucho con la neurobiología de cómo estos fármacos afectan al cerebro. Y esto fue lo que me sugirió que había algo importante en esta *estrategia de reducción hiperbólica o proporcional* que los pacientes usaban.

En resumen, los tres principios son: primero, ir despacio, a largo de meses o más de un año, dependiendo del tiempo que lleven consumiéndolos; segundo, ajustar dosis de forma individual; y tercero, tener especial cuidado con las últimas dosis, utilizando descensos cada vez más pequeños. Soy consciente de la cantidad de problemas prácticos que puede dar este tipo de manejo debido al tipo de presentaciones que hay en las farmacias y que muchas veces es necesario utilizar preparados en solución o fórmulas magistrales. Este problema práctico es un tema recurrente en los debates acerca de este modelo.

En su libro considera que los factores psicosomáticos, psicológicos y de efecto nocebo tienen un rol menor a la hora de explicar la dificultad durante la retirada de los antidepresivos. Sin embargo, en la práctica clínica vemos que muchas dificultades a la hora de retirar estos fármacos tienen que ver con los significados que las personas les atribuyen. ¿Podría comentarnos algo sobre este asunto?

Es una pregunta interesante. Considero que hay dos fases en el proceso de deprescripción: la primera es el proceso de decisión de retirar el fármaco que se hace entre el facultativo y el paciente, y la segunda, el proceso de retirada en sí mismo.

Cuando estamos delante de un paciente, le preguntamos: ¿quieres dejar de tomar la medicación? ¿Crees que va a ser beneficioso para ti? En esta primera fase, por supuesto que los factores psicológicos juegan un papel muy importante. La medicación tiene muchos significados para las personas que la toman. Simplificando, podemos ver dos tipos de problemas con estos significados. El primero es el que tienen aquellas personas a las que se les ha dicho que tienen un desequilibrio químico en su cerebro y que la medicación lo que hace es corregirlo, parecido a lo que la insulina hace en la diabetes. Sabemos por las investigaciones realizadas por un grupo holandés (13) que las personas que tienen esta idea son menos partidarias de querer retirarse la medicación, porque para ellas sería como si tuvieran hipotiroidismo y alguien les dijera que dejaran de tomar la hormona. ¿Por qué iban a hacerlo?, no tendría sentido. Creo que este significado es fundamental en la resistencia

de las personas a retirarse los psicofármacos, porque se ha dicho durante muchos años y lo tienen internalizado. Piensan que necesitan la medicación para estar bien, a veces a costa de limitar su autonomía. Hay otro estudio donde se preguntaba a las personas si creían que su depresión se debía a una causa biológica o a un problema en su vida personal o social (14). Las que pensaban que era un problema biológico eran más partidarias de tomar medicación, eran más pesimistas acerca de la recuperación y menos confiadas en que podían hacer algo para mejorar, ya que les han dicho que tienen un problema en el cerebro. Las personas que atribuyen la depresión a las dificultades vitales por las que están atravesando son menos proclives a querer medicación, son más optimistas respecto a la recuperación cuando se resuelvan esas circunstancias y tienen mayor sensación de agencia, más confianza en sus capacidades para poder cambiar las cosas. Es decir, creo que el modelo explicativo que tienen los pacientes internalizado es crucial a la hora de tomar la decisión de retirar la medicación o mantenerla.

El segundo tiene que ver con un bucle que se da con frecuencia. Muchas personas que han intentado dejar la medicación lo han hecho demasiado rápido, con frecuencia dejándola de golpe. Esto las lleva a tener síntomas de abstinencia que no identifican como tales. Se sienten fatal. Concluyen que necesitan la medicación, porque si al quitarla se han sentido tan mal es porque las estaba ayudando, confirmando la idea de que tienen un desequilibrio químico en el cerebro. Es decir, los síntomas de abstinencia son interpretados como una recaída. Se produce una especie de círculo vicioso. Cuando hablo con los pacientes trato de abordar estas dos ideas equivocadas, diciéndoles que la idea del desequilibrio químico es una teoría simplificadora que no está demostrada en las investigaciones y cómo los síntomas de abstinencia son frecuentemente confundidos con una recaída. Creo que esto ayuda a las personas a empezar a pensar de otra manera sobre lo que les sucede.

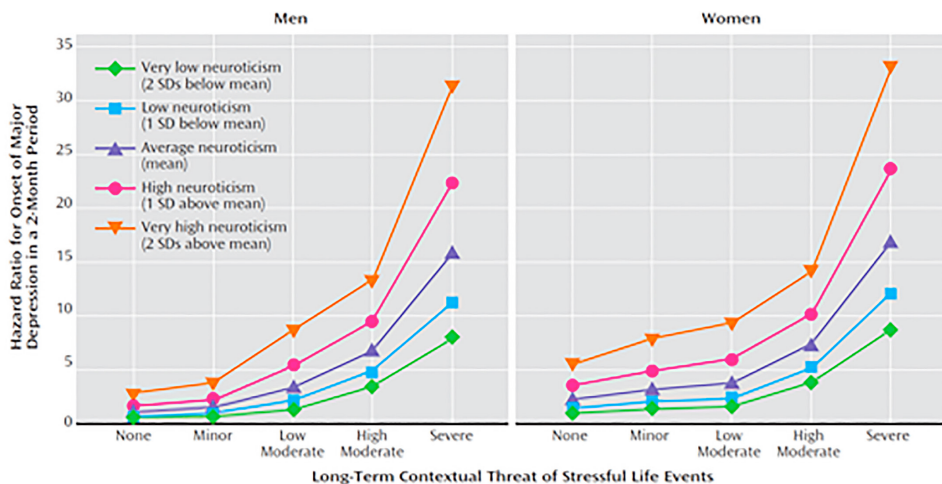
Y ahora viene la segunda fase, una vez que la gente ha decidido intentar retirar la medicación. En esta fase creo que los síntomas que presentan son debidos a la abstinencia fisiológica. Hay estudios en los que se decía a los pacientes que se les retiraba la medicación, pero a una rama no se le retiraba (15). Y el resultado es que a los que se les retiraba de verdad tenían muchos más síntomas de abstinencia que aquellos que simplemente creían que se les había retirado. Es decir, el estudio intentaba valorar el efecto nocebo en la aparición de síntomas de abstinencia. Por supuesto que creo que en cualquier experiencia humana hay un factor “mental”, incluso en el dolor, las náuseas o la cefalea, por ejemplo. Es decir, claro que hay aspectos psicológicos, pero creo que lo que se ha minusvalorado hasta ahora han sido los efectos fisiológicos asociados a la retirada. Y darme cuenta de esto ha sido un cambio radical en mis ideas al respecto.

Como hemos ido viendo, la neuroadaptación producida por los antidepresivos y los efectos adversos asociados a la misma nos obliga a valorar con mayor precaución los motivos que justifiquen el inicio del tratamiento con antidepresivos. En ese sentido, queríamos abrir el debate en torno a las diversas teorías que han girado alrededor de la depresión y que en muchos casos han dado lugar a la justificación y mantenimiento del tratamiento farmacológico. ¿Qué sabemos en la actualidad sobre las teorías de desequilibrio neuroquímico en las que se ha amparado la psiquiatría durante años para justificar el empleo de fármacos antidepresivos? ¿Se están cometiendo los mismos errores con las teorías que atribuyen el mecanismo de acción de los antidepresivos a su efecto reparador de los mecanismos inflamatorios supuestamente vinculados con los trastornos mentales?

Creo que ha habido mucha información engañosa sobre las causas de la depresión difundida por las compañías farmacéuticas. En los años sesenta se construyó la teoría monoaminérgica de la depresión, que hipotetizaba que la causa de la depresión eran bajos niveles de noradrenalina o serotonina. Esta teoría fue tomada y ampliada en los noventa por parte de las compañías farmacéuticas y por los académicos que trabajaban con ellas, porque encajaba con los fármacos que actúan en la serotonina y es lo que llevó al aumento de ventas de esos fármacos hasta convertirlos en *blockbusters*. Creo que después de seis décadas esas investigaciones que relacionaban bajos niveles de serotonina y depresión no han conducido a ningún sitio. Hace dos años escribimos un artículo en el que revisábamos toda la investigación sobre este tema (16).

En cierto sentido era un artículo aburrido. Muchos psiquiatras dijeron que ya se sabía que la depresión no estaba causada por bajos niveles de serotonina y algunos nos dijeron que solo queríamos desprestigiar a la psiquiatría. Creo que probablemente sea verdad que la mayoría de los psiquiatras académicos no lo piensen, pero la población sigue creyéndolo. Si preguntas a la población australiana o norteamericana por la causa de la depresión, mucha gente te dice que se debe a un desequilibrio bioquímico, que es un término coloquial equivalente al déficit de serotonina y eso tiene implicaciones, como he explicado. Y entonces la psiquiatría dice que no es un déficit de serotonina, sino que podría haber un exceso de respuesta inflamatoria, o un déficit de neurogénesis o que puede deberse a las hormonas implicadas en el estrés. Yo hice mi doctorado en esa área, estrés, inflamación y neurogénesis, estaba muy interesado en ello, pero actualmente no. No solo creo que son teorías erróneas, sino que pienso que no tienen sentido. Lo que quiero decir es que si se le pregunta a una persona mayor por la causa de la depresión nos dirá probablemente que es por las cosas que te han ido mal en la vida. De hecho, hay estudios bien diseñados que llegan a esa conclusión.

Por ejemplo el que realizó Ken Kendler (17), un reputado investigador estadounidense, que encontró una fuerte correlación entre acontecimientos vitales ad-



versos en un año (pérdida de trabajo, divorcio, duelo, enfermedades...) y el riesgo de tener un episodio depresivo en los dos meses siguientes a ese año (Gráfico 3). No hay estudios de neuroimagen, de hormonas de estrés, de neurogénesis que tengan una correlación tan fuerte. Si tienes acontecimientos vitales estresantes tienes entre cinco y treinta veces más riesgo de tener depresión. Por supuesto que hay un rol para la biología en esto. En el estudio de Kendler (17), el neuroticismo, lo sensible que es una persona al estrés, tenía su influencia y el neuroticismo puede estar influido por la genética y la crianza. Es decir, que no es puramente psicológico, pero el papel de los acontecimientos estresantes es más importante. Creo que hacernos la pregunta de si la depresión se debe a la inflamación, a la neurogénesis o a la respuesta de la amígdala es cometer el error categorial de confundir cerebro y mente. Si te deja de funcionar Microsoft Word en tu ordenador y llamas a un ingeniero para que lo repare y te abre el ordenador y se pone a mirar los circuitos dirías que no entiende lo que está pasando. Por supuesto que Microsoft Word funciona por los circuitos y que nuestros pensamientos y emociones tienen un sustrato químico y eléctrico porque así es como funciona el cerebro, pero ese no es el mejor nivel para entender lo que está pasando. Lo que está pasando tiene que ver con las relaciones, las tensiones, la infancia... No creo que las explicaciones biológicas de la depresión hayan arrojado mucha luz.

Por ejemplo, ahora hay una teoría de moda que sugiere que los antidepresivos estimulan la neurogénesis y eso parece muy convincente, pero la gente tiene que saber que hay muchas cosas que dañan al cerebro que pueden producir crecimiento neuronal, como los ictus, los traumatismos o las drogas... Así que podría ser que el crecimiento de células en el cerebro observado con los antidepresivos pueda ser debido a que están causando una suerte de daño o alteración en el cerebro, y por tanto

no está reflejando un efecto beneficioso. Ni siquiera sabemos si el aumento del número de células en el cerebro es en sí algo bueno. Tener más ladrillos para tu casa no la hace necesariamente mejor. Si vas a construir un nuevo cuarto estaría bien, pero para amontonarlos en el baño no parece que lo sea. Debemos ser muy precavidos con estas nuevas explicaciones sobre lo que hacen los antidepresivos. Considero que la academia psiquiátrica o la industria están cambiando el relato. Y solo son relatos. Aunque no haya evidencias de estas teorías, suenan plausibles y de nuevo le da una explicación biológica. Para mí la mayor parte de este relato es mitología cerebral. Continuamente se repite esta lógica. Ahora en Estados Unidos están estudiando el efecto de los opiáceos en la depresión y me preocupa que ahora empiecen a decir que las personas depresivas tienen un problema en el sistema opioide y hay que corregirlo con opiáceos! Se van reciclando las teorías, el glutamato en la depresión, el GABA en la ansiedad..., pero en el fondo es el mismo tipo de argumento. Pienso que las explicaciones biológicas lo que pretenden es presentar los fármacos de una manera más razonable y racional, pero que en el fondo impiden que nos planteemos cómo funcionan y qué hacen realmente. La profesora Joanna Moncrieff ha trabajado sobre este tema (18).

Considera que las teorías que he mencionado antes entienden el mecanismo de acción de los fármacos bajo un prisma que ha llamado el “modelo centrado en la enfermedad”, que es como por ejemplo actúan los antibióticos al eliminar la bacteria que causa la infección. La idea de que los psicofármacos actúan sobre el desequilibrio bioquímico corrigiéndolo sigue esta lógica de “modelo centrado en la enfermedad”. Pero otra forma de entender cómo actúan es pensar en el efecto que tienen los psicofármacos de una manera similar a como lo hacen las drogas recreacionales. Esto lo ha llamado el “modelo centrado en el fármaco”. Los psicofármacos afectan a la forma en que siento o pienso al igual que, por ejemplo, el alcohol puede mejorar la ansiedad social porque te tranquiliza, te desinhibe, te hace relacionarte mejor... El efecto del alcohol se superpone a la ansiedad, pero nadie piensa que está corrigiendo la causa biológica de la ansiedad social o que la ansiedad es debida a un déficit de alcohol. Moncrieff propone que esta es la forma en que actúan los psicofármacos y a mí me parece una explicación muy pausable, pensarlos como sedantes, estimulantes o anestésicos emocionales, etc. Cuando se pregunta a la gente qué efecto les producen los antidepresivos, la mayoría de las personas nos dicen que les aplana las emociones. Y esto puede ser muy útil para muchas personas a corto plazo, por ejemplo, si te reducen la sensación de pánico. Pero también puedes ver cómo puede suponer un problema a largo plazo si te restringen las emociones y eso te afecta a tus relaciones personales. El “modelo centrado en el fármaco” nos hace ver con mayor claridad cuál puede ser su efecto beneficioso, pero también lleva a tener más en cuenta su capacidad para causar efectos indeseados, tolerancia, abstinencia o intoxicaciones.

Las otras explicaciones biológicas lo que hacen es que, por ejemplo, cuando tomas ketamina, creas que estás corrigiendo el glutamato y no simplemente que es algo que te está produciendo un “subidón”. Este es el tipo de juego en el que estamos.

Las creencias etiológicas sobre la depresión pueden constituir una barrera importante a la hora de llevar a cabo una reducción de los fármacos antidepresivos. ¿Qué otras barreras te has ido encontrando tanto a nivel individual como institucional?

Hay múltiples barreras. En primer lugar, como hemos dicho, lo que las personas piensan sobre su medicación. Hay un discurso público sobre los psicofármacos que probablemente tenga su origen en la propia industria farmacéutica y que es filtrado y desarrollado por los psiquiatras académicos que tienen vínculos con ella. Este discurso acaba incluido en las guías clínicas, en el material formativo que reciben los médicos y enfermeras, y acaba llegando a los medios generalistas. Se ha establecido una especie de consenso mundial de que los antidepresivos son medicaciones eficaces, seguras y fáciles de retirar. Muchos pacientes y médicos lo piensan. Aunque algunos pacientes se dan cuenta de que esto no es cierto cuando intentan dejarlos. Este mensaje todavía está muy vigente después de años repitiéndolo. Esta es una de las principales barreras.

No obstante, creo que algo está cambiando. Se empieza a reconocer que los antidepresivos ni son tan eficaces como se decía, ni son tan seguros ni tan fáciles de retirar, sino que hay mucho camino que recorrer. Muchos psiquiatras académicos que reciben dinero de la industria siguen manteniendo este discurso. Pienso que están defendiendo su integridad y su carrera profesional. Distintas instituciones en el Reino Unido, como el National Health Service o el Royal College of Psychiatrists, están ya reconociendo algunas de estas cuestiones y está dando lugar a cambios prácticos entre médicos y farmacéuticos. Por ejemplo, que se tenga conciencia de que los antidepresivos son más fáciles de poner que de quitar, que las pautas de retirada deben ser más lentas...

Hay también barreras prácticas. En primer lugar, retirar los antidepresivos puede llevar mucho tiempo. En segundo lugar, es complicado adquirir preparaciones para las dosis pequeñas y las fórmulas magistrales pueden ser caras, aunque algunos fármacos tienen presentación en solución. Muchas veces cuando doy algún taller a los médicos, me dicen que lo que les cuento tiene mucho sentido, pero que implementarlo les va a hacer la vida imposible. Les digo que los entiendo, pero tenemos la responsabilidad de saber ayudar a las personas a retirar las medicaciones que ponemos. Es decir, creo que hay barreras ideológicas y prácticas. Las últimas son más fáciles de manejar, pero no es tampoco una cuestión sencilla.

Las principales guías de uso de los antidepresivos recomiendan mantener el tratamiento al menos unos seis meses o incluso un año en los primeros episodios, estableciéndose un uso más prolongado o incluso indefinido en casos de depresiones recurrentes. ¿Cuáles son los principales motivos detrás de esto? ¿Podemos decir que los antidepresivos previenen las recaídas? ¿Es posible definir con exactitud el término recaída?

Es una pregunta muy importante. ¿Cuáles son las pruebas que apoyan el uso de antidepresivos a largo plazo como figura en muchas guías clínicas? Mucha gente piensa que las pruebas vienen de estudios a largo plazo donde se compara la respuesta de personas que toman antidepresivos frente a personas que toman placebo y en que las primeras tienen mejores resultados. Pero las pruebas no vienen de ese tipo de estudios. Esa supuesta evidencia en la que se apoya el uso a largo plazo de los antidepresivos parte de un tipo de diseño de estudio que se conoce como “estudios de discontinuación”. Por ejemplo, las recomendaciones de las guías NICE se basan en un amplio metaanálisis de este tipo de estudios. Estas investigaciones cogen una muestra de personas que ha tenido una remisión de sus síntomas con antidepresivos (es decir, una muestra ya muy seleccionada), los aleatorizan en dos grupos (uno donde se mantiene la medicación y otro donde se retira) y se hace un seguimiento de seis a doce meses buscando las recaídas de la depresión, medidas según varias escalas de depresión. Geddes tiene un metaanálisis de este tipo publicado en *The Lancet* en 2003 donde recoge unos 30 estudios con esta metodología (19). Lo que se ve con este diseño es que alrededor del 40% de los que dejan el antidepresivo cumplen el criterio de recaída, frente a solo un 18% del grupo de mantenimiento. Estos resultados son lo que lleva a la mayoría de las guías a recomendar el mantenimiento de los antidepresivos entre seis y doce meses después de la resolución de un episodio depresivo.

Pero hay algunos problemas con este tipo de diseño. Como he señalado antes, la muestra es un grupo altamente seleccionado de personas que han respondido al antidepresivo, lo que no sucede con mucha frecuencia; en realidad la remisión completa solo se produce en una de cada siete personas. Pero el principal problema es cómo se retira el antidepresivo en la rama de discontinuación. El tiempo medio de retirada es de cinco días, lo que significa que muchos pacientes tienen síntomas de abstinencia. Sabemos que la mitad de los pacientes que dejan los antidepresivos de forma rápida experimentan síntomas de abstinencia y que quizás en uno de cada cuatro son de una intensidad considerable.

La forma en que se mide la depresión en estos estudios es aplicando la escala de depresión de Hamilton o la escala MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), que mide el estado de ánimo, la ansiedad, el sueño, el apetito, que son síntomas que también aparecen en la cuadros de abstinencia, con lo cual hay

bastante solapamiento. Ninguno de estos estudios considera los cuadros de abstinencia de forma separada. Es decir, que una parte de esos 40% de pacientes que han presentado una recaída pueden haber tenido un cuadro de abstinencia que se ha malinterpretado. Es posible que la diferencia entre el 40% del grupo sin medicación frente al 20% de grupo de mantenimiento esté sobreestimada y sea mucho menor. Algunos investigadores consideran que la diferencia se explica casi enteramente por los síntomas de abstinencia (20). Si consideras que un cuarto de las personas, una de cada cuatro, pueden tener síntomas graves de abstinencia, un 25% es mayor que la diferencia encontrada entre los dos grupos. Podría ser, por tanto, que los antidepresivos no prevengan las recaídas, sino los síntomas de abstinencia. Podemos utilizar una analogía simple. Si hiciéramos el estudio con fumadores y los dividiéramos en un grupo de mantenimiento y en otro de retirada y midiéramos los síntomas de ansiedad, podríamos concluir que la personas que dejan de fumar son más proclives a tener recaídas de la ansiedad y por tanto deben continuar fumando. En otras palabras, el problema viene cuando ignoras los problemas de abstinencia de los antidepresivos. Diría que las pruebas para el uso prolongado de antidepresivos están viciadas por la metodología de los estudios y no podemos asegurar que prevengan las recaídas. Necesitamos estudios que hagan comparaciones al menos durante dos años para ver la eficacia a largo plazo, ya que el 97% de los estudios solo duran 8 semanas, donde la retirada se haga mucho más despacio para poder compararlos con los que lo mantienen. Esto es una cuestión crucial. No solo para los antidepresivos, sino para la mayoría de los psicofármacos, pues los estudios de discontinuación se hacen de la misma manera.

Usted menciona que ha habido un importante desarrollo del conocimiento de la abstinencia a los antidepresivos en los últimos años, en el que usted ha tenido un papel importante. ¿Qué repercusiones ha tenido todo ello en la práctica clínica diaria de psiquiatras y médicos de familia en el National Health Service? ¿Cómo se ha traducido en las guías de práctica clínica internacionales?

Creo que hay una gran diferencia entre los distintos países. En el Reino Unido quizá es donde ha habido más progreso en este tema con cambios significativos en los últimos cinco años. El Royal College of Psychiatrists publicó un posicionamiento en el que decían que los síntomas de abstinencia a los antidepresivos podían ser graves y de larga duración, y lo emitieron en la televisión nacional. Hicieron guías dirigidas al público general sobre cómo retirar los antidepresivos de forma segura utilizando los principios que he explicado. El director del Royal College escribió un artículo en el *British Medical Journal* donde admitía que se habían equivocado con este tema después de escuchar a los pacientes. Yo me quedé bastante impresionado con que dijeran esto, porque era un cambio radical sobre lo que decían. El National Institute Clinical

Excellence también ha realizado informes en los que enfatizan lo grave y duradera que puede ser la abstinencia y ha incluido en las guías para la depresión publicadas recomendaciones para retirar los antidepresivos de forma más segura. El Ministerio de Sanidad británico ha establecido como prioridad para el sistema sanitario reducir el consumo de antidepresivos inapropiado y han propuesto la creación de consultas para retirar los antidepresivos (trabajo actualmente en una de ellas), así como consultas para síndrome de abstinencia prolongados. Está claro que todavía no hay suficientes recursos, pero el progreso ha sido considerable. En otros países no he visto algo así. En Australia se reconoce que quizás la abstinencia es un tema importante, pero dicen que es complicado lo de reducir las dosis en cantidades tan pequeñas, así que nada ha cambiado. En Estados Unidos es similar, las guías no han cambiado desde hace quince años y siguen sosteniendo que los síntomas de abstinencia son leves y de corta duración y que los antidepresivos se pueden retirar en unas semanas. En Canadá parece que el gobierno va a cambiar las guías teniendo en cuenta lo que está pasando en Inglaterra. Es decir que hay una gran diferencia todavía entre países, pero en general parece que se va progresando lentamente en la dirección correcta, trasladando este conocimiento a las guías clínicas. Además, hay muchas quejas por parte de los pacientes que están visibilizando este tema y los médicos van a tener que dar respuestas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res.* 2014; 216(1): 67–73.
- (2) Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence-based? *Addict Behav.* 2019; 97: 111–21.
- (3) Horowitz MA, Taylor D. Distinguishing relapse from antidepressant withdrawal: clinical practice and antidepressant discontinuation studies. *BJPsych Advances.* 2022; 28: 297–311.
- (4) Eveleigh R, Muskens E, Lucassen P, Verhaak P, Spijker J, van Weel C, et al. Withdrawal of unnecessary antidepressant medication: a randomised trial in primary care. *BJGP Open.* 2017; 1(4): bjgpopen17X101265.
- (5) Duffy L, Bacon F, Clarke CS, Donkor Y, Freemantle N, Gilbody S, et al. A randomised controlled trial assessing the use of citalopram, sertraline, fluoxetine and mirtazapine in preventing relapse in primary care patients who are taking long-term maintenance antidepressants (ANTLER: ANTidepressants to prevent reLapse in dEpReSSION): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2019; 20(1): 319.
- (6) Groot PC, van Os J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020; 10:10.2045125320932452.

- (7) Groot PC, van Os J. Outcome of antidepressant drug discontinuation with tapering strips after 1-5 years. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320954609.
- (8) Groot PC, van Os J. Successful use of tapering strips for hyperbolic reduction of antidepressant dose: a cohort study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021; 11:20451253211039327.
- (9) van Os J, Groot PC. Outcomes of hyperbolic tapering of antidepressants. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023; 13: 20451253231171518.
- (10) Groot, PC, van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis* 2018; 10(2): 142–145.
- (11) Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, Haraguchi K, Ieiri I, Nishimura R, et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(1):11-7.
- (12) Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The Lancet Psychiatry* 2019; 6(6): 538-546.
- (13) Eveleigh R, Speckens A, van Weel C, Oude Voshaar R, Lucassen P. Patients' attitudes to discontinuing not-indicated long-term antidepressant use: barriers and facilitators. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019; 9: 1–9.
- (14) Kemp JJ, Lickel JJ, Deacon BJ. Effects of a chemical imbalance causal explanation on individuals' perceptions of their depressive symptoms. *Behav Res Ther*. 2014; 56: 47-52.
- (15) Horowitz MA, Framer A, Hengartner MP, Sørensen A, Taylor D. Estimating risk of antidepressant withdrawal from a review of published data. *CNS Drugs*. 2023; 37(2): 143-157.
- (16) Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023; 28(8): 3243-3256.
- (17) Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(4): 631-6.
- (18) Moncrieff J. *The myth of chemical cure. A critique of psychiatric drug treatment*. Hampshire, NY: Palgrave Macmillan, 2008.
- (19) Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361(9358): 653-61.
- (20) Hengartner MP. How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020; 10: 2045125320921694.