

Antidepresivos y serotonina: el estado actual de la ciencia

Por: The Economist. 23/03/2023

En los países occidentales, un 10-15 % de la población adulta toma antidepresivos, normalmente ISRS; y las personas los toman durante más tiempo que antes. Están en marcha varias líneas de investigación para resolver las incógnitas en el tratamiento de esa enfermedad.

Una charla de cinco minutos con su médico: **así comenzó el calvario de once años de Adele Framer**. Padecía estrés laboral. Por ello, le prescribieron paroxetina, un antidepresivo común. No hubo una conversación sobre las alternativas, como la psicoterapia, ni una explicación de los efectos secundarios o cuándo dejar de tomarlo. «Tuve una experiencia de paciente muy típica y una actitud de paciente muy típica en aquel momento», comenta la señora Framer. «Creía que resolver mi problema con un antidepresivo era una gran idea».

Para muchas personas, dejar los antidepresivos puede requerir meses o incluso años de reducción concienzuda de los fármacos a dosis cada vez más pequeñas

Su libido desapareció cuando comenzó con el fármaco. Luego, después de tomar la medicación durante unos años, se volvió extremadamente apática y letárgica, un efecto común del antidepresivo que se acentuó con el tiempo. Ya no tenía el trabajo estresante que le había causado problemas y no vio motivos para continuar con la medicación. Pero, cuando intentó dejarla, fue un desastre. Se volvió hiperactiva y nerviosa. Tenía «sacudidas cerebrales»: sensaciones similares a descargas eléctricas. Su disfunción sexual se agravó («no sentía absolutamente nada ahí abajo»). Y estos eran solo algunos de sus síntomas de abstinencia.

La señora Framer empezó a leer artículos científicos acerca de lo que le sucedía y creó [SurvivingAntidepressants.org](https://survivingantidepressants.org), una web donde la gente podía compartir consejos sobre cómo reducir el uso de los fármacos. En 2021 publicó [un artículo en Therapeutic Advances in Psychopharmacology](#) resumiendo el conocimiento colectivo recabado en este proyecto.

Ese artículo se ha consultado **más de 95.000 veces**. Es el artículo de la revista más leído en los últimos seis meses. Su mensaje principal, respaldado por otras publicaciones recientes, es que, para muchas personas, dejar los antidepresivos puede requerir meses o incluso años de reducción concienzuda de los fármacos a dosis cada vez más pequeñas; no solo un par de semanas, como los médicos habían creído siempre.

Directrices

Esta observación está empezando a introducirse en las directrices médicas, como las directrices revisadas en junio del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Asistencial de Inglaterra, que recomienda buenas prácticas clínicas en el Servicio Nacional de Salud (NHS) del país. El Real Colegio de Psiquiatras del Reino Unido también ha publicado nuevas directrices.

Para la paroxetina, el antidepresivo de la señora Framer, prescriben el denominado método de **Horowitz-Taylor**: bajar la dosis en un 10 % cada dos o cuatro semanas hasta que se retira por completo. Cada paso implica una combinación específica de las formas sólida y líquida del fármaco. Sin embargo, muchos médicos en los países occidentales aún aplican la vieja recomendación de reducir la dosis a la mitad en dos o tres pasos rápidos y entonces parar del todo; un método que funciona para algunos pacientes, pero que puede provocar graves síntomas de abstinencia en otros.

Esta incoherencia en las recomendaciones es solo un signo de cuánto queda por aprender sobre el principio de funcionamiento de los antidepresivos. Pese a los **22.000 millones de dólares dedicados a la investigación de la depresión** en los últimos veinte años solamente por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, aún quedan grandes preguntas sobre estos fármacos que la ciencia ha de responder. No obstante, en los últimos años han surgido nuevas líneas de investigación que ya están provocando cambios en prácticas de prescripción con décadas de antigüedad.

Los antidepresivos saltaron a la escena médica en la década de 1960, en respuesta a la hipótesis de la serotonina: la creencia de que **la falta de la molécula de señalización denominada serotonina era la causa principal de la depresión**. Los tricíclicos (una generación anterior de ellos) bloqueaban los canales de unas

proteínas conocidas como transportadores de serotonina, que posibilitan la reabsorción de la serotonina por una neurona después de realizar su labor. Eso mantenía en juego a las moléculas de serotonina, amplificando su señal.

Lamentablemente, los tricíclicos también interfieren con muchos otros mecanismos de señalización; como resultado, las personas podían acabar fácilmente con su propia vida por una sobredosis. Pero una nueva serie de fármacos denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que aparecieron en la década de 1980, bloqueaban específicamente los transportadores de serotonina, por lo que eran mucho más seguros. Tanto que, en la década de 1990, se habían convertido en un fármaco habitual, prescrito ampliamente para reacciones emocionales normales a eventos como el duelo o el desgaste laboral.

¿Vivir mejor mediante la química?

Su uso sigue aumentando. **En los países occidentales, un 10-15 % de la población adulta toma antidepresivos**, normalmente ISRS. Y las personas los toman durante más tiempo que antes. Una cuarta parte de los estadounidenses que toman antidepresivos lleva haciéndolo durante al menos una década. A medida que las personas envejecen, esto resulta cada vez más peligroso. Aumentan el riesgo de caídas, hemorragia gastrointestinal, accidentes cerebrovasculares y hemorragia tras una cirugía. Y, si se toman durante el embarazo, algunos antidepresivos se han vinculado a una duplicación o triplicación del riesgo de padecer ciertos defectos de nacimiento.

Al mismo tiempo, los beneficios han resultado ser menores de lo que se creía antiguamente. Durante muchos años era habitual que las empresas farmacéuticas, la principal fuente de investigación sobre los ISRS, no publicaran en revistas científicas los resultados de los ensayos clínicos que arrojaban dudas sobre la utilidad de sus productos.

Esa práctica creaba un sesgo en las revisiones científicas a favor de los fármacos. En cualquier caso, el organismo regulador de los medicamentos de Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), exige a las empresas el envío de todos los datos recogidos durante los ensayos, permitiendo su examen por otras personas.

Los fármacos tenían un efecto sustancial en la depresión, por encima del placebo, en solo un 15 % de los pacientes

El análisis de este tipo más reciente, publicado en *British Medical Journal* (BMJ) en junio, combinó los resultados de todos los ensayos de antidepresivos presentados ante la FDA entre 1979 y 2016. Halló que los fármacos tenían un efecto sustancial en la depresión, por encima del placebo, en solo un 15 % de los pacientes.

Además, mientras sucedía todo esto, la hipótesis de la serotonina se ha venido abajo. Los investigadores han buscado una relación entre la serotonina y la depresión en muchas direcciones. Y han encontrado poca o ninguna evidencia para vincularlas. Por lo tanto, aunque es indudable que los antidepresivos ayudan a algunas personas con depresión, se desconoce exactamente cómo, y la pregunta de a cuántas personas benefician realmente debe investigarse seriamente.

Aunque los síntomas de muchos pacientes mejoran cuando empiezan a tomar antidepresivos, para las personas con depresión menos severa se trata principalmente de una consecuencia del efecto placebo de tomar una pastilla. Un estudio publicado en 2010, que examinó la investigación sobre dos ISRS comunes, estimó que, para las personas con depresión menos severa, la probabilidad de mejorar al tomar los fármacos era solo un 6 % mayor que si tomaran el placebo. Para las personas con depresión más severa, era un 25 % mayor.

La depresión menos severa es a menudo «situacional» —está vinculada a sucesos estresantes como divorcio, duelo o pérdida del trabajo—, por lo que la orientación de autoayuda que enseña a los pacientes a lidiar con ella, o la terapia psicológica más formal, se consideran actualmente mejores opciones iniciales. «Si tu depresión no es tan severa, cualquier cosa que hagas va a ser mejor que no hacer nada. No importa lo que hagas», comenta Steven Hollon, investigador de la Universidad Vanderbilt, en Tennessee.

El reto, por tanto, es identificar a aquellas personas que realmente se beneficiarán del uso de antidepresivos. Una línea de investigación, aún en sus inicios, emplea modelos estadísticos que combinan y analizan grandes cantidades de información dispar de pacientes individuales, desde el estatus laboral hasta rasgos de personalidad.

Estos estudios han identificado una serie de factores que distinguen a las personas que pueden beneficiarse de los fármacos de aquellas a las que podría irles mejor con alguna forma de psicoterapia.

Confirman lo que, para muchos, puede parecer intuitivo: que este tipo de terapia es la mejor opción para personas desempleadas, que están pasando por momentos estresantes, que están casadas o cohabitan (quizá porque les ayuda a resolver problemas de la relación o les anima a hablar con su pareja sobre su depresión) o que ya han probado los antidepresivos sin éxito. Por el contrario, las personas a las que, según las predicciones, les iría mejor con la medicación incluyen aquellas con una puntuación alta en un rasgo de personalidad fundamental denominado neuroticismo.

La esperanza es que la combinación de esta información sobre pacientes individuales pueda utilizarse para desarrollar predicciones personalizadas sobre si a uno le iría mejor con terapia o con medicación.

Un nuevo proyecto de **Wellcome Leap**, una organización benéfica de investigación médica, lleva esta idea mucho más allá. Utiliza un planteamiento de big data para procesar la información recopilada de una docena de sitios sobre miles de pacientes con depresión resistente al tratamiento. Estos datos incluyen análisis genéticos y sanguíneos, neuroimágenes y registros de patrones de movimiento y sueño derivados de dispositivos de tecnología portable y teléfonos inteligentes.

«Queremos ser capaces de aprovechar distintos tratamientos que pueden aplicarse a la biología específica de un paciente», explica **Regina Dugan**, directora de Wellcome Leap.

En última instancia, añade, la investigación podría identificar categorías particulares de pacientes que requieran combinaciones específicas de tratamientos. Podrían ser técnicas como fototerapia (ajustar el ritmo circadiano de una persona y mejorar su

sueño), psicoterapia, estimulación magnética transcraneal, medicación y el suplemento de algunos metabolitos que pueden estar involucrados en la depresión.

Si esta línea de investigación prospera, los médicos podrían introducir los datos del paciente en un sistema de puntuación que les mostraría las probabilidades de que un antidepresivo sea útil, y en tal caso, cuál en particular. Por el momento, la elección del fármaco funciona por prueba y error; el ISRS inicial se selecciona más o menos aleatoriamente y, si no funciona, se elige un sustituto unas semanas después.

Lograr el equilibrio correcto

Otra amplia línea de investigación se centra en cómo y cuándo las personas deben dejar los fármacos una vez recuperadas. Por ahora han aparecido dos aspectos sobre cómo temporizar este cese, uno positivo y otro negativo. El positivo es que, si los pacientes siguen con los fármacos, la recaída de la depresión es menos probable. El negativo, según sugieren algunos datos, es que cuanto más tiempo usen los fármacos, mayor es el riesgo de que experimenten síntomas de abstinencia. «Hemos de ser muy cuidadosos para intentar hallar el equilibrio correcto, que es tratar a las personas con antidepresivos solo durante el tiempo adecuado; probablemente sea de unos nueve meses», señala **David Taylor**, del Hospital Maudsley de Londres. **Erick Turner**, de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón, está de acuerdo. «Quieres contar con seis a doce meses para ver la respuesta al tratamiento antes de valorar dejarlo», comenta.

En la práctica, esa decisión también debe tener en cuenta las circunstancias del paciente. «Si la persona va a empezar un nuevo trabajo, probablemente sea un mal momento para dejar la medicación», apunta **Robert DeRubeis** de la Universidad de Pensilvania. Porque nadie sabe con certeza qué paciente tendrá síntomas de abstinencia o una recaída de la depresión.

Para investigar esta cuestión, un grupo conocido como el **proyecto Antler** buscó aproximadamente 500 pacientes en el Reino Unido que hubieran tomado uno de los cuatro antidepresivos comunes durante al menos nueve meses. La mitad de ellos continuó con su medicación. Los otros recibieron pastillas de placebo con un aspecto idéntico a las que habían estado tomando previamente. En un periodo de uno a dos meses, la dosis de fármaco en los placebos se redujo hasta que no quedó nada en absoluto. Este estudio, publicado en marzo, halló que, un año después, un 56 % del grupo placebo había recaído, en comparación con un 39 % del grupo que

había mantenido los antidepresivos.

El empeoramiento de la ansiedad y la depresión fue especialmente común en el grupo placebo a las 12-16 semanas, un resultado que puede servir de orientación a médicos y pacientes sobre cómo planificar temporalmente la reducción de los fármacos. Cabe destacar que dos pacientes en este estudio ya habían tenido recaídas previas de la depresión. Para las personas que toman los fármacos por primera vez, los resultados pueden ser mejores.

Durante mucho tiempo se pensó que dejar de tomar ISRS no provocaba síntomas de abstinencia. Cualquier síntoma que aparecía se veía como un signo de recaída en la depresión. Sin embargo, esta creencia en una terminación fácil del tratamiento de ISRS se basaba en estudios en los que los pacientes lo habían tomado durante solo unas pocas semanas. Resulta que ese es un periodo demasiado breve para que el cuerpo desarrolle una dependencia. Por fin llegó un momento en que los investigadores empezaron a escuchar con más atención a los pacientes que habían dejado de tomar los fármacos. El consenso fue que los síntomas resultantes eran diferentes de los que habrían tenido en caso de depresión.

Esto ha llevado a reconocer que **los síntomas de abstinencia y los de la recaída son, efectivamente, independientes**. Por ejemplo, los síntomas de abstinencia aparecen normalmente de forma repentina e inmediata. La recaída suele tardar más tiempo en manifestarse.

Una dosis de disensión

La frecuencia de los síntomas de abstinencia sigue sin estar clara. Una revisión de la investigación publicada sobre este tema, realizada en 2019, halló que entre el 27 % y el 86 % de las personas que intentaron dejar los antidepresivos experimentó síntomas de abstinencia, y casi la mitad de ellas los describió como severos. La variación en estos resultados puede tener varias causas. La duración de la toma de fármacos y la dosis utilizada son dos de ellas. Además, el cese es más difícil para los fármacos con vidas medias más cortas (la vida media es una medida del tiempo necesario hasta que desaparecen del torrente sanguíneo).

Fue a partir de este tipo de datos cuando el **Dr. Taylor y Mark Horowitz**, de la University College de Londres, iniciaron la investigación que condujo al que hoy en día se conoce como método de Horowitz-Taylor. Basándose en imágenes

cerebrales del bloqueo de los transportadores de serotonina por los ISRS, propusieron una explicación biológica de esta diferencia en los síntomas de abstinencia.

Es necesario reducir los ISRS más lentamente a dosis bajas para producir un declive gradual de su efecto y, por tanto, minimizar los síntomas de abstinencia

Su estudio halló que el efecto del fármaco en el cerebro aumenta rápidamente a pequeñas dosis, pero se estabiliza a dosis altas. En otras palabras, es necesario reducir los ISRS más lentamente a dosis bajas para producir un declive gradual de su efecto y, por tanto, minimizar los síntomas de abstinencia.

Esto llevó a la idea de las reducciones escalonadas que ahora llevan su nombre combinado. «Es un poco como cuando se deja de fumar: los últimos cigarrillos pueden ser los más difíciles de abandonar», comenta **Tony Kendrick**, de la Universidad de Southampton, que está dirigiendo un ensayo sobre el cese del uso de antidepresivos en la atención primaria en el Reino Unido [...].

Tal como están las cosas, los médicos rara vez sugieren a los pacientes que dejen de tomar los fármacos. «Es un problema sistémico. No disponemos de pautas adecuadas para empezar a retirar la prescripción», señala **Dee Mangin**, de la Universidad McMaster en Canadá [...].

© *The Economist* (Núm. impreso del 22/10/2022) (Reproducido con autorización).
Traducción: © Tridiom

[**LEER EL ARTÍCULO ORIGINA PULSANDO AQUÍ**](#)

Fotografía: Nueva revista

Fecha de creación
2023/03/23