

## DESMONTANDO MITOS SOBRE LOS ANTIDEPRESIVOS

A lo largo de las últimas décadas hemos visto un incremento creciente de la prescripción de antidepresivos en toda Europa. España ha alcanzado el podio teniendo entre su población un 10% de consumo. Destacan entre estos la mayor proporción de mujeres, ancianos y población de niveles socioeconómicos bajos<sup>1</sup>. Esto último resulta de especial relevancia puesto que apunta a la tendencia existente a realizar un abordaje medicalizador y reduccionista del sufrimiento psíquico donde se tienden a invisibilizar las cuestiones de género y clase a través de su patologización.

Además, el alto porcentaje de prescripción de antidepresivos también refleja una práctica eludida durante mucho tiempo: la deprescripción. El mantenimiento de los antidepresivos en la población general excede las recomendaciones de la evidencia científica sobre el uso de antidepresivos y los motivos detrás de esto son diversos, pero que nos remiten a una única conclusión: el uso racional de los medicamentos debe ser la base sobre la que trabajar con cualquier psicofármaco para evitar caer en los excesos en los que nos encontramos en el momento actual (dosis excesivas, tiempo prolongados, medicalización de problemas de la vida cotidiana, etc). En este sentido, el problema del consumo de antidepresivos llevó en el Reino Unido a un grupo de profesionales, políticos y representantes de pacientes a hacer un llamamiento al gobierno para implementar acciones para revertir las tasa de prescripción de antidepresivos<sup>2</sup>.

La deprescripción trata sobre la necesidad de repensar en qué medida (tiempo, dosis) debemos mantener un tratamiento. Para ello, no sólo es preciso tener en cuenta la mirada experta de los profesionales, sino incluir la perspectiva de los consumidores sobre los efectos beneficios y perjudiciales de los mismos<sup>3</sup>. Esto requerirá realizar prescripciones mediadas por el consentimiento informado, realizar acompañamientos continuados y revisiones regulares sobre la eficacia de los psicofármacos. En definitiva, es preciso construir bases éticas sólidas sobre el uso de los psicofármacos para disminuir no sólo el porcentaje de consumidores sino también el riesgo asociado al consumo de antidepresivos.

Es por ello, que desde el Grupo de Psicofarmacoterapia de la AEN-PSM compartimos este breve texto en el que pretendemos arrojar luz sobre algunos de los mitos

extendidos sobre el consumo de antidepresivos y que creemos que forman parte de la construcción de un relato medicalizador que no aborda en toda su complejidad el sufrimiento psíquico existente.

- (1) Utilización de antidepresivos en España. Informe AEMPS 31-10-24. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/#>
- (2) Davies et al. Politicians, experts, and patient representatives call for the UK government to reverse the rate of antidepressant prescribing. *BMJ* 2023;383:p273. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.p2730>
- (3) Sahker E, Furukawa TA et al. . Estimating the smallest worthwhile difference of antidepressants: a cross-sectional survey. *BMJ Ment Health* 2024;27:1–8. doi:10.1136/bmjment-2023-300919

### *Mito 1: “Los antidepresivos revierten un problema neurobiológico conocido.”*

A lo largo de los años hemos escuchado diversas teorías neurobiológicas que han justificado el empleo de antidepresivos desde un enfoque denominado “modelo de enfermedad” en el que se considera al fármaco como una pieza clave que permitirá revertir la alteración producida por el trastorno. Este enfoque, que es transmitido constantemente al público general, eleva al rango de teoría científicamente demostrada tres hipótesis que están lejos de serlo: que conocemos las bases neurobiológicas de ese conjunto heterogéneo de experiencias subjetivas y conductas que aparecen bajo el diagnóstico de depresión, que sabemos el mecanismo bajo el que actúan los antidepresivos y que la diana del psicofármaco es un sistema mecanicista, secuencial y predecible y no un sistema cibernético como realmente es.

Después de varias décadas de investigación sobre las bases neurobiológicas de la depresión no se ha encontrado ningún biomarcador que indique de forma concluyente que la causa del sufrimiento sea debida a una alteración cerebral<sup>1,2,3</sup> Aunque el mecanismo de acción de los fármacos llamados antidepresivos es desconocido, la idea central que guía su prescripción es que actúan corrigiendo esta alteración, tomando como analogía la insulina en la diabetes<sup>4</sup>. El ejemplo más claro ha sido la popular teoría del desequilibrio químico, en la que se postulaba que los niveles de serotonina disminuidos serían la causa de la depresión. No obstante, pese a que múltiples investigaciones señalan que no se han hallado evidencias concluyentes que justifiquen dicha afirmación<sup>5</sup>, durante décadas esta

idea ha propagado tanto en los ámbitos académicos como en las campañas de divulgación dirigidas al público general y en la propaganda de la industria farmacéutica<sup>6,7</sup>. Esta desacreditada teoría del desequilibrio bioquímico, que matizan o reniegan muchos de los psiquiatras o sociedades científicas que la propagaron (con importantes lazos con la industria farmacéutica), está siendo sustituida por nuevas hipótesis que explican la acción de los antidepresivos desde la neuroplasticidad, la neurogénesis, la neuroprotección o la neuromodulación. Pese a que estas nuevas hipótesis siguen siendo altamente especulativas y no tienen un peso suficiente de evidencia, empiezan a funcionar como la nueva narrativa “científica” y como marco comunicativo para el público general<sup>8</sup>. Pero los postulados que sostienen reproducen la misma idea: la depresión como enfermedad del cerebro y los antidepresivos como fármacos correctores. Y se eleva de nuevo al rango de verdad científica.

La ausencia de evidencia concluyente sobre una causa conocida hace preciso replantear el uso que realizamos de los fármacos antidepresivos y la información que facilitamos a los usuarios. De este modo, será preciso describir cómo los efectos psicoactivos de los antidepresivos pueden producir una serie de cambios emocionales y conductuales que en algunos casos pueden resultar más tolerables para el sujeto que los propios síntomas depresivos. Pensar los psicofármacos desde este enfoque consiste en verlos como herramientas moduladoras de síntomas atendiendo a sus propiedades farmacodinámicas básicas -sedar, neuroleptizar, psicoestimular...- (modelo centrado en el fármaco) que en último caso permitirán reducir el sufrimiento psíquico, pero no curar un desorden neurobiológico subyacente, ni operar sobre los condicionantes vitales, sociales y culturales que dan origen al sufrimiento desde una perspectiva socio-antropológica de la salud mental.

(1) Kennis M, Gerritsen L • Van Dalen M; Williams A • Cuijpers P • Bockting C Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry* (2020) 25:321–338

(2) Border, R, Johnson EC, . Evans, LE, Smolen A, Berley N et al. No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples. *Am J Psychiatry* 2019; 176:376–387; doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070881

(3) Müller VI, Cieslik EC, Serbanescu I, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited Meta-analyses of Neuroimaging Studies. *JAMA Psychiatry* . 2017 January 01; 74(1): 47–55. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2783.

(4) American Psychiatric Association. [https://www.psychiatry.org/patients-families/what-is-  
psychiatry](https://www.psychiatry.org/patients-families/what-is-psychiatry)

(5) Moncrieff, J., Cooper, R.E., Stockmann, T. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* **28**, 3243–3256 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

(6) Ang, B., Horowitz, M., & Moncrieff, J. (2022). Is the chemical imbalance an ‘urban legend’? An exploration of the status of the serotonin theory of depression in the scientific literature. *SSM-Mental Health*, 2, 100098. <https://doi.org/10.1016/j.ssmmh.2022.100098>

(7) Leo Lacasse Lacasse, J. R., & Leo, J. (2005). Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med.*, 2(12), e392.

(8) Page CE, Epperson CN et al. Beyond the serotonin deficit hypothesis: communicating a neuroplasticity framework of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*; <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02625-2>

## *Mito 2: “Los antidepresivos son muy eficaces en el tratamiento de la depresión.”*

Existe una creencia extendida sobre la elevada eficacia de los fármacos antidepresivos que ha conllevado una ampliación de su uso ante cualquier episodio sintomático ansioso-depresivo. Sin embargo, los resultados de los meta-análisis de los estudios a corto plazo (una media de 8 semanas) muestran que los antidepresivos, aunque alcanzan significación estadística, no alcanzan significación clínica con respecto a placebo<sup>1</sup>. En el meta-análisis de Cipriani (2018)<sup>2</sup>, el tamaño del efecto medio para todos los antidepresivos fue de 0.30 (IC95% 0.26-0.34) y ningún antidepresivo (salvo amitriptilina) sobrepasó el 0.37 de la Diferencia de Media Estandarizada. A tener en cuenta que únicamente a partir de un tamaño de efecto de 0.5 podemos considerar que puede haber cierta significación clínica; por tanto en este meta-análisis no se llegó al umbral de efecto mínimo clínico entre los antidepresivos y el placebo para ningún antidepresivo<sup>2</sup>. Igualmente, esta modesta superioridad estadística de los antidepresivos sobre el placebo en las puntuaciones de las escalas no se corresponde con una mejoría en el funcionamiento psicosocial<sup>3</sup>. Numerosos análisis críticos señalan que el efecto estadístico podría estar sobreestimado por problemas metodológicos como la selección de la muestra, el periodo de lavado, la ruptura del enmascaramiento por no utilizar un placebo activo (en los que el tamaño de efecto es aún menor)<sup>4</sup>, la dicotomización de variables continuas, la consideración de significación clínica o el tipo de análisis de los resultados<sup>5</sup>. Algunos estudios afirman que la eficacia de los antidepresivos está relacionada con la intensidad de los síntomas, mostrándose que tan solo en los casos de

síntomas depresivos graves los fármacos presentan una clara mejoría frente a placebo<sup>6</sup>. En este subgrupo de depresión grave, aproximadamente el 20% se recuperará sin ningún tratamiento, un 30% responderá a placebo y un 50% responderá a un tratamiento antidepresivo, lo que proporciona un Número Necesario a Tratar (NNT) de 5 casos a tratar con antidepresivos para que responda al tratamiento<sup>7</sup>. A notar, sin embargo, que la definición de “respuesta” en los ensayos clínicos suele definirse como una reducción del 50% en las escalas psicométricas de depresión, lo que lleva a dicotomizar una variable continua y produce una sobreestimación diferencial entre el grupo de fármaco activo y el placebo (pues clínicamente resultan indistinguibles los casos que quedan a un lado y al otro del umbral dicotomizador)<sup>8</sup>. Los estudios a largo plazo (24 meses) muestran también diferencias modestas entre el antidepresivo y el placebo<sup>9</sup>.

Los estudios de mantenimiento de los antidepresivos para evitar recaídas están también cuestionados porque existe la posibilidad de que la menor tasa de recaídas con los antidepresivos tenga relación con el tipo de diseño del estudio. Son diseños de discontinuación en que el grupo control consiste en pacientes que han respondido al antidepresivo y se les retira de forma abrupta el fármaco y se les administra placebo<sup>10</sup>. Dado que hay más tasas de recaídas en las primeras semanas, estas podrían explicarse como cuadros de abstinencia indistinguibles en las escalas de una verdadera recaída<sup>11</sup>.

A nivel poblacional nos encontramos con la paradoja de que pese al espectacular incremento de consumo de antidepresivos que se viene produciendo desde los años 90 la prevalencia de la depresión no ha disminuido, lo que podría deberse en parte a la eficacia limitada de los tratamientos<sup>12</sup>. Igualmente este incremento no se ha traducido, a nivel poblacional, en los registros de desarrollo humano de “tristeza”, “preocupación” e “infelicidad” que sí se demuestra que han mejorado con el aumento de ingresos económico, educación y esperanza de vida<sup>13</sup>, o en la disminución de las tasas de suicidio<sup>14</sup>.

- (1) Pigott, H., Leventhal, A., Alter, G., & Boren, J. (2010). Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and Psychomatics*, 79(5), 267-279. <https://doi.org/10.1159/000318293>
- (2) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant

- drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 391, 1357–1366
- (3) Kremera S, Wiesinger T, Bschorb T, Baethge C. Antidepressants and Social Functioning in Patients with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled RCTs. *Psychother Psychosom* 2023 DOI: 10.1159/000533494.
  - (4) Moncrieff, Wessely, and Hardy, “Placebos Activos versus Antidepresivos Para La Depresión - Moncrieff, J - 2004 | Cochrane Library.
  - (5) Hengartner MP (2017) Methodological Flaws, Conflicts of Interest, and Scientific Fallacies: Implications for the Evaluation of Antidepressants' Efficacy and Harm. *Front. Psychiatry* 8:275. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00275
  - (6) Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010 Jan 6;303(1):47-53. doi: 10.1001/jama.2009.1943. PMID: 20051569; PMCID: PMC3712503)
  - (7) David Taylor, Thomas Barnes, and Allan Young, *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*.
  - (8) Moncrieff and Kirsch, “Efficacy of Antidepressants in Adults”.
  - (9) Henssler J, Kurschus M, Franklin J, et al. Long-Term acute-phase treatment with antidepressants, 8 weeks and beyond: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2018;79.
  - (10) Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* (2003) 361:653–61. doi:10.1016/S0140- 6736(03)12599-8
  - (11) 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, Vol.10:1–10 0451
  - (12) Ormel J, Hollon SD, Kessler Cuijpers P, Monroe SM. More treatment but no less depression: The treatment-prevalence paradox. *Clinical Psychology Review* 91 (2022) 102111
  - (13) Mulder RT, Jorm AF. The impact of antidepressants and human development measures on the prevalence of sadness, worry and unhappiness: cross-national comparison. *BJPsych Open*. 2023 Oct 10;9(6):e182. doi: 10.1192/bjo.2023.576. PMID: 37814546; PMCID: PMC10594156.
  - (14) Amendola, S., Plöderl, M., & Hengartner, M. P.(2021). Did the introduction and increased prescribing of antidepressants lead to changes in long-term trends of suicide rates? *European Journal of Public Health*, 31(2), 291–297. 10.1093/eurpub/ckaa204

### *Mito 3: “Los antidepresivos producen mínimos efectos secundarios”.*

Los riesgos y beneficios de los antidepresivos deberían ser cuidadosamente evaluados para poder hacer una prescripción informada. Debido a que los ensayos clínicos tienen como primer objetivo medir la eficacia a corto plazo y no tanto la seguridad, los efectos secundarios de los antidepresivos están subestimados en estos ensayos y no aparecen adecuadamente transmitidos en los artículos publicados<sup>1</sup>. Sin embargo, en los estudios observacionales la aparición de efectos secundarios físicos o psicológicos es un hecho frecuente entre los que los usan<sup>2,3</sup>.

Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran: insomnio, náuseas, vómitos, irritabilidad, agitación, cansancio, cefalea, falta de deseo sexual, anorgasmia o retraso en la eyaculación. La asociación entre uso de antidepresivos y efectos en la esfera sexual es consistente en los estudios con tasas que varían<sup>4</sup> Y se han descrito alteraciones crónicas que persisten incluso tras su retirada<sup>5</sup>.

En los estudios observacionales largo plazo el uso de antidepresivos se ha asociado, entre otros efectos, a ganancia ponderal<sup>6</sup>, aumento de riesgo cardiovascular<sup>7</sup>, aumento de riesgo de sangrado gastrointestinal<sup>8</sup>, un mayor riesgo de fracturas y caídas<sup>9</sup>, hiponatremia<sup>10</sup>, que se manifiestan con mayor frecuencia en población más vulnerable como los mayores de 65 años<sup>11</sup>, una de las poblaciones donde el uso de antidepresivos está más extendido. Por otra parte, se han descrito malformaciones fetales en hijos de madres a las que se les ha prescrito ISRS durante el embarazo<sup>12</sup> y riesgo de cuadros de abstinencia en el recién nacido<sup>13</sup>.

Como hemos señalado, los antidepresivos son sustancias psicoactivas que producen cambios a nivel emocional que pueden ser experimentadas de diferentes formas por quien los utiliza. Muchos pacientes que toman antidepresivos describen experiencias de embotamiento emocional<sup>14</sup>, como si sus emociones estuvieran disminuidas, como “estar en el limbo” o no les importaran las cosas que eran significativas para ellos; estos efectos emocionales persisten muchas veces después de haber mejorado de la depresión por lo que parecen relacionados con el propio tratamiento.

Como veremos en la siguiente sección los mecanismos de neuroadaptación que producen los antidepresivos podrían explicar dos tipos de fenómenos. En primer lugar, los síntomas de abstinencia tras su retirada: con frecuencia se transmite la idea de que los antidepresivos no generan dependencia física y que su retirada no es problemática. Sabemos ahora que los síntomas de abstinencia son frecuentes, más graves de lo que se pensaba y que pueden ser persistentes y difíciles de distinguir de una verdadera recaída<sup>15,16</sup> y que su aparición e intensidad están relacionadas con el tiempo de uso y dosis<sup>17</sup>. En segundo lugar, en relación con estos procesos de neuroadaptación, algunos autores han hipotetizado que los antidepresivos a largo plazo podrían empeorar en algunos pacientes el curso “natural” de la “depresión”, produciendo lo que denominan disforia tardía<sup>18</sup>, o llevar a una pérdida de eficacia del tratamiento<sup>19</sup>.

La relación entre el tratamiento antidepresivo y el incremento de los pensamientos y conductas suicidas sigue siendo objeto de debate<sup>20, 21</sup>. Al tratarse de un evento poco frecuente los ensayos clínicos tienen una importante limitación para evaluar este problema por el tamaño muestral necesario. Además se ha señalado como en los ensayos clínicos aleatorizados que se publican este potencial riesgo podría estar subestimado por la forma en cómo se recogen y presentan los datos<sup>22</sup>. Los únicos datos concluyentes al respecto son que, en la población adolescente, de hecho, aumentan la tasa de suicidios y autolesiones y por lo que su uso está restringido en niños y adolescentes<sup>23</sup>.

Además, como señalamos anteriormente, el uso de antidepresivos ligado a un discurso de reparación biológica puede estar relacionado con un aumento de la dificultad de retirada o disminución de fármacos debido al aumento de la pérdida de confianza en uno mismo, el aumento de la vulnerabilidad o de un enfoque pasivo en el propio sufrimiento. Esto puede influir en un mayor riesgo de aparición de efectos adversos y de síntomas de abstinencia por el uso prolongado. Puede conllevar igualmente la desactivación política sobre los determinantes socio-culturales de salud mental, individualizando y confinando la raíz del problema al “cerebro” y no a cuestiones como el género, el abuso sexual, la falta de acceso a la vivienda o la explotación/expropiación.

(1) Maund E, PhD, Tendal B et al. Benefits and harms in clinical trials of duloxetine for treatment of major depressive disorder: comparison of clinical study reports, trial registries, and publications. BMJ 2014;348:g3510 doi: 10.1136/bmj.g3510



- (2) Carvalho AF., Sharma MS, Brunon AR, Vieta E, Fava GA.. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom* 2016;85:270–288 DOI: 10.1159/000447034
- (3) Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Nov;23(11):1443-51. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.05.001. Epub 2013 May 30. PMID: 23726508).
- (4) Serretti A, Chiesa A: Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259–266
- (5) Reisman Y. Post-SSRI sexual dysfunction. *BMJ.* 2020 Feb 27;368:m754. doi: 10.1136/bmj.m754. PMID: 32107204; Bala A, Nguyen HMT, Hellstrom WJG. Post-SSRI Sexual Dysfunction: A Literature Review. *Sex Med Rev.* 2018 Jan;6(1):29-34. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.002. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28778697).
- (6) Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ.* 2018 May 23;361:k1951. doi: 10.1136/bmj.k1951. PMID: 29793997; PMCID: PMC5964332.
- (7) Bansal N, Hudda M, Payne RA, Smith DJ, Kessler D, Wiles N. Antidepressant use and risk of adverse outcomes: population-based cohort study. *BJPsych Open.* 2022 Sep 13;8(5):e164. doi: 10.1192/bjo.2022.563. PMID: 36097725; PMCID: PMC953488
- (8) Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS: Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1565–1575.
- (9) Prieto-Alhambra D, Petri H, Goldenberg JSB et al. Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. *Osteoporos Int* (2014) 25:847–855
- (10) Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of reports in the World Health Organization database for spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy.* 1997;17: 348-52.
- (11) Coupland C, Dhiman P et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study *BMJ* 2011;343:d4551 doi: 10.1136/bmj.d4551
- (12) Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, Louik C, Honein MA. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ.* 2015; 351: h3190.
- (13) Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R: Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet (London)* 2005;365:482–487.
- (14) Ma H, Cai M, Wang H. Emotional Blunting in Patients With Major Depressive Disorder: A Brief Non-systematic Review of Current Research. *Front Psychiatry.* 2021 Dec 14;12:792960. doi: 10.3389/fpsy.2021.792960. PMID: 34970173; PMCID: PMC8712545.
- (15) Davies J, Read J A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based *Addictive Behaviors* 97 (2019) 111–121

- (16) Samantha J. Zwiebel, MD and Adele C. Viguera, MD. Discontinuing antidepressants: Pearls and pitfalls *Cleveland Clinic Journal of Medicine* January 2022, 89 (1) 18-26; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21020>
- (17) Horowitz, M, Taylor, D. (2019). Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry*, 6(6), 538-546. doi:10.1016/S2215-0366(19)30032-X )
- (18) El-Mallakh RS, Gao Y, Jeannie Roberts R. Tardive dysphoria: the role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Med Hypotheses*. 2011 Jun;76(6):769-73. doi: 10.1016/j.mehy.2011.01.020. Epub 2011 Apr 2. PMID: 21459521.
- (19) Fava GA. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020, Vol. 10: 1–11
- (20) Hengartner, M.P., Plöderl, M., 2019b. Newer-Generation Antidepressants and Suicide Risk in Randomized Controlled Trials: A Re-Analysis of the FDA Database. *Psychother Psychosom* 88(4), 247–248
- (21) Kaminsk JA, Bschor T. Antidepressants and suicidality: A re-analysis of the re-analysis. *Journal of Affective Disorders* 266 (2020) 95–99
- (22) M. Ploderl et al. Observational studies of antidepressant use and suicide risk are selectively published in psychiatric journals /*Journal of Clinical Epidemiology* 162 (2023) 10-18
- (23) ([https://www.navarra.es/home\\_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+29/Vol+29+N+3.htm](https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+29/Vol+29+N+3.htm))

#### *Mito 4: “Los antidepresivos no crean dependencia ni tampoco generan adicción, pero sí tardan semanas en hacer efecto.”*

A continuación, vamos a mostrar que la primera parte del primer enunciado implica una **enorme contradicción** con el segundo enunciado y que la segunda parte del primer enunciado es **falso**.

En el primer enunciado se afirma que los antidepresivos no generan dependencia, y en el segundo se afirma que tardan alrededor de dos semanas en hacer efecto. Vamos a explicar por qué estas dos afirmaciones son contradictorias y que, por tanto, la afirmación de una supone la negación de la otra. Para los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina o imipramina), los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (ISRS) (fluoxetina o escitalopram), y los antidepresivos duales (venlafaxina o duloxetina), se describe que su eficacia tarda entre dos y tres semanas en aparecer. Esto se imputa a que el efecto antidepresivo no es un efecto directo del fármaco, sino que es fruto de un proceso

de neuroadaptación compensatoria tras el efecto directo de estos antidepresivos, en concreto, tras la depleción súbita de serotonina en el espacio sináptico, lo cual induce una desregulación del auto-receptor 5HT1a somatodendrítico<sup>1</sup>. Es decir, que el correlato neurobiológico que se toma como mecanismo de acción antidepresiva, no tiene que ver con un efecto directo de los antidepresivos, **sino con un proceso de neuroadaptación compensatoria**, lo cual quiere decir, que los antidepresivos **sí** inducen una dependencia física y que ese es justamente eso (la inducción de dependencia física), su principal mecanismo de acción. De hecho, esta es la razón por la cual aflora un síndrome de abstinencia tras su retirada brusca, lo cual constituye otra prueba más de que los antidepresivos inducen dependencia.

Otra cuestión es si los antidepresivos, a pesar de generar dependencia física, no degeneran en adicción. Esto tendría que ver con la cuestión de si los antidepresivos inducen un patrón de abuso a sustancias. Para contestar a esta cuestión, hay que acudir principalmente a pruebas empíricas. El correlato neurobiológico para toda sustancia capaz de inducir un patrón de abuso, como es bien conocido, radica en la confluencia estimuladora de la vía dopaminérgica mesolímbica, en concreto, la estimulación del sistema de recompensa cerebral. Es cierto, que no hay pruebas ni empíricas ni neurobiológicas que lleven a pensar en que los antidepresivos tricíclicos, los ISRS o incluso los antidepresivos duales, degeneren en abuso o adicción. Sin embargo, hay otros antidepresivos comercializados en España para los que si hay pruebas de que pueden provocar abuso y adicción. Por ejemplo, la ficha técnica de Tianeptina (comercializado como antidepresivo) de la Agencia Española del Medicamento, indica claramente que «*si hay antecedentes de drogodependencia o alcoholismo, debe mantenerse al paciente bajo vigilancia para evitar que incremente las dosis*» y además se especifica que este antidepresivo puede provocar «*abuso y dependencia de sustancias*»<sup>2</sup>. Otro ejemplo es bupropion, un antidepresivo aminocetónico que inhibe la recaptación de dopamina y emula un efecto anfetamínico (puesto que es psicoestimulante, puede provocar psicosis e induce pérdida de peso) y en cuya monografía de UpToDate®Lexidrug™ se describen casos de abuso tras pulverización de los comprimidos y posterior inhalación buscando un efecto euforizante y psicoestimulante. Y, para acabar, el «novedoso» antidepresivo esketamina, es el enantiómero S de ketamina que es una conocida droga de abuso y adicción y no hay ninguna base empírica o neurobiológica que nos pueda hacer pensar en que esketamina no va a comportarse igual que ketamina en esta cuestión, más bien al contrario<sup>3,4,5</sup>.

Además, una reciente revisión bibliográfica muestra que los antidepresivos ISRS, duales y trazodona agravan el patrón de abuso a sustancias como el alcohol, el cannabis, el tabaco o los psicoestimulantes, a pesar de que son ampliamente prescritos en síndromes ansioso-depresivos asociados al abuso de sustancias, lo que ha llevado al boletín “Therapeutics Initiative” (de la University of British Columbia) en enero de 2025 a alertar sobre la contraindicación del uso de estos antidepresivos en contexto de abuso y adicción a sustancias<sup>6</sup>.

- (1) Schatzberg and Nemeroff, *Textbook of Psychopharmacology*. APA, 5ª edición.
- (2) Ficha técnica de Zinosal 12,5 mg comprimidos, AGEMED.
- (3) Hase et al., “Analysis of Recreational Psychedelic Substance Use Experiences Classified by Substance.”
- (4) Jansen, “A Review of the Nonmedical Use of Ketamine.
- (5) Morgan, Monaghan, and Curran, “Beyond the K-Hole
- (6) The University of British Columbia, “*Should Antidepressants Be Prescribed to People with Substance Use Issues?*” The Therapeutics Initiative, 2025; 152.