

¿Es hora de repensar el uso de los antidepresivos?

María Varela Piñón, Laura del Pozo Gallardo y Alberto Ortiz Lobo

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid (España).

Correspondencia:
Alberto Ortiz Lobo. Centro de Salud Goya. Salud Mental. C/ O'Donnell, 55. C.P. 28009 – Madrid (España).

Correo electrónico:
aortizlobo@yahoo.es

Recibido el 5 de enero de 2016.
Aceptado para su publicación el 20 de enero de 2016.

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).



RESUMEN

En los últimos 25 años se ha producido una extraordinaria expansión de la prescripción de antidepresivos, de manera que cada vez más personas los consumen y por un tiempo más prolongado. Esto constituye un problema de salud debido a los daños que producen este tipo de fármacos y los limitados beneficios que aportan, ya que su eficacia no es superior al placebo en la depresión leve y moderada y la diferencia es mínima en la grave. El aumento de su prescripción se ubica dentro de un fenómeno más amplio de medicalización por el que cada vez más condiciones vitales son transformadas en enfermedades o se les busca una respuesta sanitaria. La industria farmacéutica ha utilizado argumentos neuroquímicos para promover la idea de que los antidepresivos poseen mecanismos de acción selectivos que permiten corregir desequilibrios a nivel cerebral que serían los verdaderos causantes de la depresión. Sin embargo, esta hipótesis nunca ha podido ser probada y diversos estudios ponen de manifiesto que la depresión es un trastorno extremadamente complejo condicionado por factores ambientales y genéticos, y regulado por diversas vías biológicas. Por ello, para garantizar un uso razonable de los antidepresivos, se propone considerar el cese del tratamiento antidepresivo, con precaución para evitar un síndrome de abstinencia, cuando no haya motivos clínicos que justifiquen su mantenimiento.

PALABRAS CLAVE: Antidepresivos. Deprescripción. Efectividad. Efectos adversos. Sesgo.

ABSTRACT

Is it time to rethink the use of antidepressants?

The last 25 years have witnessed a remarkable increase in the prescription of antidepressants, so more and more people are both consuming them and doing so for a longer period of time. This situation has created a new health problem, due to the damage produced by these drugs, as well as the limited benefits they are able to provide. In fact, it is believed that their effectiveness is not better than placebo for mild and moderate depression, and it has been proved to be minimal in acute depression. The increase in their prescription might be included within a broader phenomenon of medicalization, by which vital conditions are either increasingly turned into diseases or prompted to be given a medical response. The pharmaceutical industry has used neurochemical argumentation to promote the idea that antidepressants contain selective mechanisms of action that are supposed to correct brain imbalances, which are considered to be the real cause of depression. However, this hypothesis has never been fully proved. On the contrary, there is a significant variety of studies showing that depression is an extremely complex disorder influenced by environmental and genetic factors and regulated by different biological pathways. Therefore, in order to ensure a reasonable use of antidepressants, it would be highly recommendable to put an end to this type of treatments unless clinical reasons for its maintenance are strongly justified, and always with caution to avoid a withdrawal syndrome.

KEY WORDS: Antidepressants. Deprescribing. Effectiveness. Adverse effects. Bias.

INTRODUCCIÓN

Hasta la década de los ochenta los trastornos mentales comunes eran considerados respuestas humanas a diversos desafíos vitales, y los antidepresivos y otros psicofármacos eran empleados como tratamientos sintomáticos. Sin embargo, con el fuerte empuje de la industria farmacéutica en este campo desde la aparición de Prozac® se ha popularizado la idea de que estos trastornos son en realidad producto de alteraciones específicas en los sistemas de neurotransmisión y que existen medicamentos selectivos que actúan corrigiéndolas^{1,2}.

Por otra parte, en los últimos años se ha producido un fenómeno complejo denominado medicalización, por el que la población consulta en atención primaria con mayor frecuencia por condiciones sociales y vitales que tienen una respuesta sanitaria dudosa³⁻⁵. El resultado final es que el consumo de antidepresivos ha experimentado un extraordinario crecimiento como tratamiento de muchos problemas consultados en atención primaria. En enero de 2015 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó un informe sobre la utilización de antidepresivos en España entre 2000 y 2013, donde reflejaba que la prescripción y el consumo de este tipo de fármacos se había triplicado durante dicho periodo⁶. Todo esto ha sucedido a pesar de que diversos estudios han puesto de manifiesto una prevalencia estable de depresión, una escasa diferencia entre el efecto de los antidepresivos y el placebo^{7,8} e importantes efectos secundarios por el uso de los mismos⁹.

El objetivo de esta revisión es actualizar el conocimiento que disponemos de los antidepresivos más allá de lo publicado con el respaldo de la industria farmacéutica, y cuestionar su peligrosa popularidad para reubicar su papel en la práctica clínica.

EFICACIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Contrariamente a lo que se creía hasta hace unos años, los estudios que se han realizado de manera independiente revelan que las diferencias entre el efecto de los antidepresivos y el placebo son escasas¹⁰⁻¹³. Uno de los motivos es la ampliación de la definición de depresión mayor desde la llegada del DSM-III, lo que ha conducido a la inclusión de pacientes con episodios depresivos leves y moderados en los estudios y esto ha favorecido la aparición de más resultados positivos con placebo¹⁰.

Cuando se examinan los metaanálisis realizados a partir de los datos de los ensayos clínicos, tanto publicados como no publicados, se observa que el beneficio de los antidepresivos está por debajo del límite de significación clínica. No existe prácticamente ninguna diferencia en las puntuaciones de mejoría del fármaco respecto al placebo en pacientes con depresión leve o moderada y es pequeña, y clínicamente insignificante, en pacientes con depresión grave^{7,8,14}.

En ensayos controlados los datos empíricos han demostrado en repetidas ocasiones que el efecto del placebo en los síntomas depresivos es grande, variable y, al parecer, cada vez mayor¹⁵. Los pacientes con depresión leve o moderada son propensos a los efectos inespecíficos del tratamiento, sobre todo cuando reciben placebo, ya que obtienen todos los componentes de la situación comunes a cualquier tratamiento: una evaluación detallada por un profesional experto, una explicación del trastorno, un tratamiento plausible, un compromiso del médico, entusiasmo, respeto y una oportunidad para verbalizar su aflicción. Las expectativas que tanto pacientes como profesionales ponen en el tratamiento resultan fundamentales y pueden hacerles llegar a la conclusión de que es muy satisfactorio cuando en realidad su efecto puede ser solo moderado¹⁰. La mayor eficacia del antidepresivo también está influida por factores psicosociales como la edad (<35 años), el sexo femenino, ingresos económicos anuales elevados, relación cercana con el facultativo, recibir suficiente información sobre el proceso depresivo y los posibles tratamientos, así como atribuir al fármaco un efecto biológico o químico (versus placebo)¹⁶.

SESGOS DE PUBLICACIÓN

Existen una serie de factores que han ayudado a crear la impresión de que los antidepresivos son muy eficaces y dignos de ser tan populares entre los médicos y la población general. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que se han utilizado para aprobar todos los nuevos antidepresivos han sido realizados por las compañías farmacéuticas que los comercializan. Los datos de estos estudios pertenecen a estas compañías y no existe una base de datos mundial que integre estos ensayos realizados, por lo que los resultados y mediciones están fuera del alcance de los analistas independientes. Dos recientes metaanálisis han puesto de manifiesto que solo la mitad de los estudios de una serie de ECA presentados a la FDA (*Food and Drug Administration*) para la aprobación de varios

antidepresivos mostraba una eficacia significativa, y aquellos que presentaban resultados negativos o nulos no habían sido publicados o se habían distorsionado estadísticamente para poder mostrar los resultados como positivos¹⁷⁻¹⁹. El conocimiento sobre los antidepresivos que nos llega a través de las revistas científicas es solo una parte y está sesgado¹⁷.

Aún así, los ECA que finalmente son publicados con resultados positivos presentan también numerosos sesgos que los cuestionan. En la selección de la muestra se adoptan una serie de criterios de exclusión como la duración prolongada del episodio, las comorbilidades psiquiátricas y médicas o la falta de respuesta previa al tratamiento que limita la generalización de los resultados a la población clínica. Paradójicamente, se observa con frecuencia que los ECA con muestras más pequeñas tienen efectos mayores que los ensayos más grandes. Esto se conoce con el nombre de asimetría del gráfico en embudo y se considera un sesgo de publicación: en ensayos pequeños, la misma cantidad de manipulación infla más el efecto positivo que en grandes ensayos. Otro sesgo es el derivado de la falacia ecológica: en los estudios que relacionan la gravedad de la depresión con la eficacia del antidepresivo, al usar como variable la gravedad basal media en cada grupo esta no se representa bien, pues no todos los miembros de un grupo muestran las mismas características depresivas que dicho grupo. Por último, hay que tener presente que la significación estadística no es equivalente a importancia clínica¹⁸. El ensayo típico en el campo antidepresivo es una pequeña investigación con unos pocos cientos de participantes, lo que podría provocar que los estudios mostrasen resultados estadísticamente significativos incluso de diferencias pequeñas y triviales. Un consenso realizado por el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) ha sugerido que se necesita al menos una diferencia de 3 puntos en la Escala de Hamilton para la depresión (HRSD) para considerar un efecto clínicamente importante²⁰. Sin embargo, los resultados de varios ensayos individuales y de prácticamente todos los metaanálisis con resultados estadísticamente significativos excluyen esto. En promedio, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) mejoran el puntaje HRSD 1,8 puntos más que el placebo.

Además, a la hora de valorar la eficacia de un antidepresivo no se suelen tener en cuenta las variables y factores no farmacológicos ya mencionados y que contribuyen al resultado positivo, lo que limi-

ta la capacidad de valorar con precisión el efecto puramente farmacológico¹⁶.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Los riesgos y beneficios de los antidepresivos deberían ser cuidadosamente evaluados, debido a que los ECA que se han realizado han tenido como objetivo medir su eficacia y apenas hay estudios dirigidos a evaluar específicamente sus efectos secundarios. Aparte de las reacciones adversas más frecuentes (insomnio, náuseas, irritabilidad, cansancio, falta de deseo sexual, anorgasmia o retraso en la eyaculación) existen otros de mayor gravedad que se manifiestan con más frecuencia en población más vulnerable como los mayores de 65 años⁹.

Según se refleja en varios estudios, los ISRS y los antidepresivos tricíclicos son los asociados con mayor frecuencia a caídas (11,71 %) y fracturas (5,46 %)^{21,22}. El incremento del riesgo de fracturas podría deberse al aumento de las caídas o quizás a una reducción de la densidad mineral ósea en personas que toman este tipo de medicación²³. Además, algunos antidepresivos como la venlafaxina o los ISRS aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal hasta en un 1,15 % por provocar la inhibición de la recaptación plaquetaria, lo que impide una respuesta homeostática adecuada²⁴ y puede producir importantes complicaciones durante las intervenciones quirúrgicas²⁵. También se han visto incrementados los casos de hiponatremia hasta un 1 % en pacientes consumidores de ISRS²⁶. Se cree que esto se debe al desarrollo de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética que impide la reabsorción de agua y sodio en el túbulo distal renal. Este hallazgo aparece semanas después del inicio de la toma de medicación y desaparece tras varias semanas de suspensión de la misma. Por otra parte, se han descrito malformaciones fetales en hijos de madres consumidoras de ISRS durante el embarazo^{27,28}, y en niños y adolescentes en tratamiento con ISRS se ha observado un aumento de los intentos de suicidio y de las autolesiones hasta en un 0,58 %, por lo que su uso está restringido en esta población^{29,30}. Se ha planteado también la posibilidad de un mayor número de infartos de miocardio³¹, aunque los resultados de los distintos estudios no son del todo concluyentes. El incremento del riesgo se produciría sobre todo con antidepresivos tricíclicos e ISRS y uno de los motivos podría ser el incremento de las complicaciones de sangrado.

El consumo crónico de antidepresivos, como de cualquier otra sustancia que actúa en el sistema nervioso central (SNC), parece que puede alterar la sensibilidad y el número de receptores de los sistemas de neurotransmisión sobre los que actúan. Se ha descrito que esta alteración es la responsable de la aparición de trastornos crónicos del estado de ánimo en personas que llevan años tomando antidepresivos y que se conocen como disforia tardía^{32,33}. Asimismo, esta alteración de la sensibilidad y el número de receptores de los neurotransmisores explica el síndrome de discontinuación.

SÍNDROME DE DISCONTINUACIÓN

El llamado “síndrome de discontinuación” se produce en ocasiones cuando cesa el consumo de un medicamento de manera brusca. Es más probable en el caso de fármacos que afectan al SNC debido a los mecanismos de adaptación que se producen en dicho sistema. Se trata de un verdadero síndrome de abstinencia, pero el cambio de nomenclatura puede tener como objetivo mostrar que los antidepresivos no causan adicción o dependencia y que los síntomas que se generan son diferentes a los observados tras el cese del consumo de otras sustancias como benzodiacepinas³⁴, barbitúricos, opioides, estimulantes o alcohol³⁵. Sin embargo, la realidad clínica nos muestra que los antidepresivos pertenecen también a esta lista³⁶.

En el caso de los antidepresivos, el síndrome de abstinencia aparece habitualmente unos días después de la retirada, puede durar varias semanas^{37,38} y produce sintomatología somática y psíquica como mareos, cefaleas, fatiga, náuseas, ansiedad, insomnio o irritabilidad, que son fácilmente interpretados como signos de recaída³⁹. Con los ISRS este fenómeno se observa con frecuencia^{40,41}, en especial con la paroxetina⁴²⁻⁴⁴, pero también tras suspender la toma de venlafaxina o duloxetina^{45,46}. El síndrome mejora si se reintroduce de nuevo el mismo fármaco u otro de características similares, pero este restablecimiento de la medicación solo pospone el problema. En estos casos es aconsejable informar a los pacientes de la duración limitada de estos síntomas y explicarles que la abstinencia vigilada clínicamente por el médico de familia es el paso más útil que se puede dar^{47,48}. Para reducir el impacto clínico se recomienda el descenso gradual de la dosis del fármaco durante varias semanas, aunque puede aparecer igualmente tras retiradas escalonadas. Para distinguir el síndrome de discontinuación de una posible reaparición del estado depresivo cabe señalar que los síntomas de retira-

da tienen un inicio temprano y desaparecen rápidamente si el fármaco es restablecido, mientras que los síntomas de un proceso depresivo vuelven de forma más gradual y desaparecen varias semanas después de reintroducir la medicación.

MODELOS DE PRESCRIPCIÓN DE LOS ANTI-DEPRESIVOS

Hasta los años ochenta los trastornos mentales comunes eran considerados manifestaciones de las distintas respuestas del ser humano a problemas vitales de índole personal, social o laboral, y no tanto enfermedades específicas del cerebro. Los psicofármacos eran empleados como tratamientos sintomáticos para que actuasen sobre el SNC causando simplemente un estado emocional o de conciencia alterado. Se utilizaban por su capacidad sedativa, hipnótica o de bloqueo emocional, en un modelo de prescripción centrado en las propiedades del fármaco, pero no se consideraban específicos de ninguna enfermedad^{1,2}. Por ello, muchas veces los antidepresivos se comercializaban en forma de presentaciones combinadas con otros psicofármacos de distinta clase: Nobritol®, Deanxit®, Tropicaral®, Mutabase®...

A partir de los años ochenta se produce un cambio en la forma de considerar los trastornos mentales comunes y el papel que los psicofármacos pueden jugar en ellos, ya que se promociona la idea de que las enfermedades mentales son causadas por alteraciones en los sistemas de neurotransmisión y que existen medicamentos que pueden actuar corrigiéndolas. Se pasa de hablar de las propiedades de los fármacos a hablar de enfermedades para las que existe un tratamiento específico y se asume el modelo de acción centrado en la enfermedad. La depresión, por ejemplo, es considerada como una enfermedad médica más y las distintas presentaciones pasan a ser entendidas como expresiones fenotípicas de distinta gravedad de un mismo trastorno con una base fisiopatológica común que responde a una terapia específica, los antidepresivos^{1,2}. Las compañías farmacéuticas comienzan a promocionar el uso de los ISRS como el tratamiento eficaz para normalizar los niveles de serotonina que supuestamente se encuentran alterados en las personas deprimidas. Esta idea es muy bien acogida por los médicos y la población y progresivamente se extiende el consumo de estos medicamentos⁴⁹.

La mayor justificación para la validez de este nuevo modelo habría sido encontrar esas supuestas alte-

raciones en los sistemas de neurotransmisión para poder así crear, a partir de ellas, fármacos específicos que las corrigiesen. Pero dichas alteraciones nunca han llegado a descubrirse y se fundamentan precisamente en el efecto de los antidepresivos: si actúan sobre la serotonina, por ejemplo, y hay una mejoría clínica, entonces la causa biológica de la depresión se debe a una alteración o desequilibrio del sistema serotoninérgico. Es decir, que sin que verdaderamente hubiese habido un avance en el conocimiento científico que lo justificase, se pasó de un modelo centrado en las propiedades psicoactivas de los medicamentos a un modelo centrado en la enfermedad y en el síntoma⁵⁰. Por ello, sería necesario que nos cuestionásemos la supuesta especificidad de acción de los psicofármacos que corrigen bases bioquímicas específicas de un estado cerebral patológico, pues esta forma de entender su mecanismo de acción es actualmente especulativa, ya que esta hipótesis no ha podido ser todavía probada.

Parece que los psicofármacos tienen propiedades psicoactivas que inducen estados mentales que pueden aliviar síntomas o experiencias no placenteras. Su utilización, en todo caso, estaría al servicio de otros factores e intervenciones y solo mientras el paciente lo necesitase en función de su propio proceso de recuperación⁵¹. Sin embargo, la idea de que los psicofármacos curan un desequilibrio interno conlleva la visión de que los síntomas o enfermedades son producto de un cerebro alterado y el sujeto es percibido como portador de una disfunción neuroquímica que debe ser corregida independientemente del contexto en el que se haya producido.

MODELOS DE DEPRESCRIPCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

La deprescripción es el cese de un tratamiento de larga duración de forma progresiva y bajo la supervisión de un facultativo⁵². Su fundamento es reconsiderar el mantener o no un determinado fármaco en función del estado clínico y la situación concreta de cada paciente y habría que replanteársela permanentemente, porque existen muy pocas medicaciones que haya que tomarlas “de por vida”.

Habitualmente se promueve más la toma de medicación que su retirada y, en ocasiones, esto propicia que los pacientes consuman antidepresivos de forma crónica o los abandonen por su cuenta de modo brusco, con la consiguiente aparición del síndrome de abstinencia. Este síndrome lo inter-

pretan como señal de recaída, por lo que reintroducen de nuevo el tratamiento y muchas veces ya no se plantean volver a dejarlo jamás.

Las guías recomiendan de forma genérica y por consenso la toma de antidepresivos durante 6 meses después de la remisión de un episodio depresivo para reducir el riesgo de una recaída temprana y un tratamiento de mantenimiento durante al menos dos años en pacientes que hayan tenido dos o más episodios⁵³. De todas formas, no existe ninguna evidencia sobre la óptima duración del tratamiento y en la práctica clínica habitual es frecuente mantenerlo si los síntomas no desaparecen⁵². Gran parte de los pacientes dudan de que el uso prolongado de antidepresivos sea necesario pero, a pesar de ello, continúan tomándolos por temor a una posible recaída, incluso, aunque no perciban una clara mejoría clínica, los mantienen por miedo a empeorar⁵⁴. Les preocupan más los riesgos de una posible retirada que la toma de medicación por un tiempo indefinido^{55,56}.

Por consiguiente, el papel del profesional sanitario resulta fundamental para facilitar el cese de la toma de antidepresivos cuando no haya motivos que justifiquen mantenerlos durante más tiempo y para hacerlo con garantías. Del mismo modo que el médico plantea el inicio de un tratamiento, su papel también parece crucial en el momento de la retirada. Para ello, resultaría primordial en estos casos establecer una relación estrecha con el paciente, proporcionarle toda la información necesaria y hacerle partícipe de la toma de decisiones.

El proceso de deprescripción de los antidepresivos ha sido poco estudiado. Entre las recomendaciones que se han sugerido al respecto está la de tomar la dosis diaria habitual a días alternos durante varias semanas y, a continuación, espaciar cada vez más las tomas, o bien administrar la mitad de la dosis desde el principio y reducirla gradualmente hasta suspender el tratamiento. En el caso de antidepresivos de vida media corta, como la paroxetina, y que provocan más fácilmente la aparición del síndrome de discontinuación, puede ser útil sustituirlos o combinarlos con otros antidepresivos de vida media larga, como la fluoxetina. El siguiente paso consistiría en reducir gradualmente la dosis del fármaco original y a continuación reducir progresivamente la de fluoxetina. En cuanto a la deprescripción de fórmulas líquidas (como la propia fluoxetina), se aconseja disminuir la dosis alrededor de un 10 % semanal hasta su suspensión definitiva⁵⁷.

Sin embargo, en muchos casos podemos ir más allá y no iniciar la prescripción de los antidepresivos. Hay pacientes que presentan malestares inherentes a los problemas de la vida cotidiana que no se van a beneficiar del empleo de estos fármacos. Son personas que sufren, pero cuyo dolor es adaptativo, legítimo y proporcionado al contexto vital que están experimentando. En estas situaciones la labor del médico de familia es proteger al paciente de intervenciones innecesarias o excesivas y realizar una indicación de no tratamiento⁵⁸. Esta intervención se basa en la ética de la negativa: decir “no” de manera empática y fundamentada al considerar que los perjuicios del tratamiento van a superar a los posibles efectos beneficiosos del mismo. Se fundamenta también en la ética de la ignorancia, ya que finalmente no sabemos con certeza cómo van a evolucionar muchos de los pacientes y compartimos con ellos esa incertidumbre, proponiendo una espera vigilante frente a posturas intervencionistas que pueden producir más daños. La indicación de no tratamiento, además, tiene agentes terapéuticos, ya que modifica la visión que tiene el paciente de sí mismo. En este sentido, pasa de ser un enfermo diagnosticado de depresión y necesitado de una intervención sanitaria a una persona cuyo sufrimiento es útil para afrontar sus dificultades vitales con capacidad y responsabilidad y recabar apoyos de su entorno más ajustados a sus necesidades⁵⁹.

CONCLUSIONES

Es fundamental reconsiderar el papel de los antidepresivos en la clínica a la luz de las investigaciones independientes que han surgido en los últimos años. Su capacidad para inducir estados de mayor distanciamiento afectivo del entorno o disminuir la intensidad de las reacciones emocionales puede ser muy útil como tratamiento sintomático en determinados pacientes con clínica grave, pero siempre en el contexto de otras actuaciones que propicien una reordenación más positiva del paciente con su entorno. La prescripción crónica no está justificada y es fundamental realizar un seguimiento de los efectos adversos y su impacto clínico y plantearse permanentemente una deprescripción, que ha de realizarse con extraordinaria cautela para evitar un síndrome de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mata Ruiz I. Modelos de tratamiento farmacológico de los trastornos mentales comunes y sus limitaciones. Trastornos mentales comunes: manual de orientación. Madrid.

AEN. 2009. p. 253-278.

2. Moncrieff J. Hablando claro. Una introducción a los fármacos psiquiátricos. Barcelona: Herder, 2014
3. Márquez S, Meneu R. La medicalización de la vida y sus protagonistas. *Gestión Clínica y Sanitaria*, 2003; 5 (2): 47-53.
4. Orueta R, Santos C, González E, Fagundo E, Alejandro G, Carmona J et al. Medicalización de la vida(I). *RevClínMed Fam*. 2011; 4 (2): 150-61.
5. Orueta R, Santos C, González E, Fagundo E, Alejandro G, Carmona J et al. Medicalización de la vida(II). *RevClínMed Fam* 2011; 4 (3): 211-8.
6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013. AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>
7. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ*. 2005;331:155.
8. Fournier J, DeRubeis R, Hollon S, Simidjian S, Amsterdam J, Shelton R, Fawcett J. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(1):47-53.
9. Coupland C, Dhiman P, Morris R, Athur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011;343: d4551.
10. Khan A, Brown W. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry*. 2015;14(3):294-300.
11. Mayor S. Study shows difference between antidepressants and placebo is significant only in severe depression. *BMJ*. 2008;336:466.
12. Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessment on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2007;190:287-92.
13. Khan A, Redding N, Brown WA. The persistence of the placebo response in antidepressant clinical trials. *J Psychiatr Res*. 2008;42(10): 791-6.
14. Barbui C, Cipriani A, Patel V, Ayuso-Mateos JL, van Ommeren M. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2011;198(1): 11-6.
15. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1): CD003012.
16. Read J, Gibson J, Carwright K, Shiels C, Dowrick C, Gabbay C. Understanding the non-pharmacological correlates of self-reported efficacy of antidepressants. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015; 131 (6). 434-45.
17. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358:252-60.
18. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5: e45.
19. Ioannidis J. Effectiveness of antidepressants: an evidence

- myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos Ethics Humanit Med*.2008; 27 (3): 14.
20. Uher R, Tansey K, Malki K, Perlis R. Biomarkers predicting treatment outcome in depression: what is clinically significant? *Pharmacogenomics*. 2012; 13(2): 233-240.
 21. Kerse N, Flicker L, Pfaff JJ, Draper B, Lautenschlager NT, Sim M et al. Falls, depression and antidepressants in later life: a large primary care appraisal. *PlosOne*. 2008; 3(6): e2423.
 22. Kallin K, Gustafson Y, Sandman P-O, Karlsson S. Drugs and falls in older people in geriatric care settings. *Aging ClinExp Res*. 2004;16: 270-6.
 23. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *OsteoporosInt*. 2012;23(1): 365-75.
 24. De Abajo FJ, Montero D, García Rodríguez LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic ClinPharmacolToxicol*. 2006;98: 304-10.
 25. Mahdanian AA, Rej S, Bacon SL, Ozdin D, Lavoie KL, Loo-per K. Serotonergic antidepressants and perioperative bleeding risk: a systematic review. *ExpertOpinDrugSaf*. 2014;13(6): 695-704.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Hanley GE, Brain U, Oberlander TF. Infant developmental outcomes following prenatal exposure to antidepressants, and maternal depressed mood and positive affect. *EarlyHumDev*. 2013;89(8): 519-24.
 29. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 2005; 330: 396.
 30. Healy D. SSRIs and deliberate self-harm. *Br J Psychiatry*. 2002; 57:311-7.
 31. Monster TBM, Johnsen SP, Olsen ML, McLaughlin JK, Sorensen HT. Antidepressants and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study. *Am J Med*. 2004;117: 732-7.
 32. Fava G. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 123-33.
 33. El-Mallakh RS, Gao Y, Roberts RJ. Tardive dysphoria: the role of long-term antidepressant use in inducing chronic depression. *MedHypotheses* 2011;76:769-773.
 34. Nielsen M, Hansen E, Gotzsche P. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction*. 2012;107: 900-8.
 35. Fava G, Tomba E. The use of antidepressant drugs: some reasons for concern. *Int J Risk Safety Med*. 1998;11: 271-4.
 36. Shelton R. The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006;67: 3-7.
 37. Frost L, Lal S. Shock-like sensations after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*. 1995;152: 810.
 38. Rosenstock H. Sertraline withdrawal in two brothers: a case report. *IntClinPsychopharmacol*. 1996;11: 58-9.
 39. Van Geffen ECG, Hugtenburg G, Heerdink ER, van Hulst RP, Egberts ACG. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J ClinPharmacol*. 2005; 61: 303-7.
 40. Rosenbaum J, Fava M, Hoog S, Ascroft R, Krebs W. Selective serotonin reuptake inhibitors discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998;44: 77-87.
 41. Tomba E, Offidani E, Fava GA. Selective serotonin reuptake inhibitors withdrawal syndromes: new insights into pathophysiology and treatment. En: Rees JP, Woodhouse OB, Edits. *Substance withdrawal syndrome*. New York: Nova Science. 2009, p. 37-60.
 42. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Lønborg P, Tamura R et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2000;176: 363-8.
 43. Judge R, Parry M, Quail D, Jacobson J. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *IntClinPsychopharmacol*. 2002;17: 217-25.
 44. Tint A, Haddad P, Anderson I. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomized study. *J Psychopharmacol*. 2008;22: 330-2.
 45. Bitter I, Filipovits D, Czobor P. Adverse reactions to duloxetine in depression. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10: 839-50.
 46. Fava G, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: asystematic review. *PsychotherPsychosom*. 2015;84:72-81.
 47. Schatzberg AF, Blier P, Delgado P, Fava M, Haddad PM, Shelton RC. Antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2006;67: 27-30.
 48. Fava G. Rational use of antidepressant drugs. *PsychotherPsychosom*. 2014;83:197-204.
 49. Healy D. Serotonin and depression. *BMJ*. 2015; 350: h1771.
 50. Moncrieff J. The myth of chemical cure. A critique of psychiatric drug treatment. Palgrave: MacMillan. 2008.
 51. Moncrieff J, Cohen D. Rethinking models of psychotropic drug action. *PsychotherPsychosom*. 2005; 74: 145-53.
 52. 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.
 53. National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression: Management of Depression in Secondary and Primary care*. London: National Institute for Clinical Excellence. 2004. Disponible en: <http://www.scamfyc.org/documentos/depression%20NICE.pdf>
 54. Grime J, Pollock K. Patients' ambivalence about taking antidepressants: a qualitative study. *Pharm J*. 2003; 271: 516-9.

55. LeydonGM, Rodgers L, Kendrick T. A qualitative study of patient views on discontinuing long-term selective serotonin reuptake inhibitors. *FamPract.* 2007; 24 (6): 570-5.
56. Verbeek-Heida PM, Mathot EF. Better safe than sorry-why patients prefer to stop using selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants but are afraid to do so: results of a qualitative study. *ChronicIlln.* 2006; 2: 133-42.
57. RxISK Guide: Stopping Antidepressants. RxISKeConsult Medical Team. Data Based Medicine Americas Ltd. 2015 Disponible en: <http://1sibj35pm731w3h0832h8xt1.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2015/12/RxISK-Guide-Stopping-Antidepressants.pdf>
58. Ortiz A, Sobrado AM. El malestar que producen los problemas de la vida. *AMF.* 2013; 9 (7). Disponible en: http://se-mfyc.eventszone.net/eclinica2014/uploads/docs/TV4_Malestardelospequenosproblemasdelavida.pdf
59. Ortiz A, Murcia L. La indicación de no-tratamiento: aspectos psicoterapéuticos. En: Retolaza A, coord.. *Trastornos mentales comunes: manual de orientación.* AEN. 2009. p. 179-194. Disponible en: <http://documentacion.aen.es/pdf/libros-aen/coleccion-estudios/trastornos-mentales-comunes-manual-de-orientacion/179-la-indicacion-de-no-tratamiento-aspectos-psicoterapeuticos.pdf>