

# ***Primum non nocere: un análisis evolutivo sobre si los antidepresivos hacen más daño que bien***

*Front. Psychol., 24 April 2012*

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2012.00117/full>

Paul W. Andrews, J. Anderson Thomson Jr., Ananda Amstadter y Michael C. Neale

*Traducción:* Enrique A. Bour

Los antidepresivos son el tratamiento de primera línea para las personas que cumplen con los criterios diagnósticos actuales del trastorno depresivo mayor. La mayoría de los antidepresivos están diseñados para perturbar los mecanismos que regulan el neurotransmisor serotonina, un bioquímico evolutivamente antiguo que se encuentra en plantas, animales y hongos. Muchos procesos adaptativos evolucionaron para ser regulados por la serotonina, incluyendo la emoción, el desarrollo, el crecimiento y la muerte neuronal, la activación de las plaquetas y el proceso de coagulación, la atención, el equilibrio electrolítico y la reproducción. Un principio de la medicina evolutiva es que la interrupción de las adaptaciones evolucionadas degradará el funcionamiento biológico. Dado que la serotonina regula muchos procesos adaptativos, los antidepresivos podrían tener muchos efectos adversos sobre la salud. Por ejemplo, aunque los antidepresivos son modestamente eficaces para reducir los síntomas depresivos, aumentan la susceptibilidad del cerebro a futuros episodios después de haberlos suspendido. En contra de una creencia muy extendida en psiquiatría, los estudios que pretenden demostrar que los antidepresivos promueven la neurogénesis son defectuosos porque todos ellos utilizan un método que no puede, por sí mismo, distinguir entre neurogénesis y muerte neuronal. De hecho, los antidepresivos causan daños neuronales y hacen que las neuronas maduras vuelvan a un estado inmaduro, lo que puede explicar por qué los antidepresivos también hacen que las neuronas sufran apoptosis (muerte programada). Los antidepresivos también pueden causar problemas de desarrollo, tienen efectos adversos en la vida sexual y romántica, y aumentan el riesgo de hiponatremia (bajo nivel de sodio en el plasma sanguíneo), hemorragias, accidentes cerebrovasculares y muerte en los ancianos. Nuestra revisión respalda la conclusión de que los antidepresivos suelen ser más perjudiciales que beneficiosos al alterar una serie de procesos adaptativos regulados por la serotonina. Sin embargo, puede haber condiciones específicas para las que se justifica su uso (por ejemplo, el cáncer, la recuperación de un accidente cerebrovascular). Llegamos a la conclusión de que se justifica la modificación de las prácticas de consentimiento informado y una mayor precaución en la prescripción de antidepresivos.

(...)

El principio de *primum non nocere* exige a los médicos no hacer daño. Sin embargo, hay una creciente preocupación de que los criterios de diagnóstico y las prácticas de tratamiento actuales puedan hacer más daño que bien (Hagen, 2003; Horwitz y Wakefield, 2007; Kirsch et al., 2008; Andrews y Thomson Jr., 2009; Fournier et al., 2010; Wakefield et al., 2010; Andrews et al., 2011; Fava y Offidani, 2011), y estas preocupaciones se expresan cada vez más en destacados medios públicos (Lehrer, 2010; Angell, 2011). Además, muchas de las preocupaciones han sido impulsadas por concepciones evolutivas sobre la naturaleza del desorden (Wakefield, 1992, 1999; Watson y Andrews, 2002; Hagen, 2003; Horwitz y Wakefield, 2007; Andrews y Thomson Jr., 2009; Andrews et al., 2011).

En este artículo, consideramos: (1) los amplios efectos de los antidepresivos en los procesos patológicos putativos que se cree que están implicados en la depresión; (2) los efectos de los antidepresivos en los procesos normales y adaptativos del organismo en su conjunto; y (3) la cuestión de si los antidepresivos hacen más daño que bien. En última instancia, nos inclinamos por el lado de que los beneficios de los antidepresivos son generalmente superados por sus costos (véase el cuadro 2), aunque puede haber poblaciones específicas en las que su uso esté justificado. En particular, nuestro argumento no depende de la eficacia de los antidepresivos en relación con otros posibles tratamientos para la depresión. Más bien, depende de si es mejor que los médicos se abstengan de prescribirlos en lugar de iniciar a un paciente con antidepresivos. Por esta razón, no discutimos las alternativas no farmacológicas, aunque se trata de un área de investigación activa. Por supuesto, no abogamos por que los profesionales no proporcionen tratamiento; sin embargo, si los resultados de un análisis de costo-beneficio sugieren que no proporcionar medicación es una opción superior comparada con la de prescribir antidepresivos en la mayoría de las situaciones, entonces los profesionales podrían estar más inclinados a emplear otros tratamientos con un perfil de efectos secundarios menor.

(...)

### **¿Hacen los antidepresivos más daño que bien?**

Un principio de la medicina evolutiva es que la interrupción de las adaptaciones evolucionadas degradará el funcionamiento biológico. Los antidepresivos interrumpen el funcionamiento de los mecanismos homeostáticos que regulan la serotonina en todo el cuerpo, y nuestra revisión muestra que los antidepresivos tienen efectos adversos en todos los sistemas principales regulados por la serotonina.

Los antidepresivos aumentan la susceptibilidad del cerebro a futuros episodios de depresión (Andrews et al., 2011). Provocan daños neuronales (Kalia et al., 2000), apoptosis (Post et al., 2000; Bartholoma et al., 2002; Sairanen et al.,

2005), y desnaturalización (Kobayashi et al., 2010). Las pruebas de que los antidepresivos promueven directamente la neurogénesis son equívocas. Es muy posible que cualquier neurogénesis que tenga lugar sea una respuesta compensatoria del cerebro a la apoptosis inducida por los antidepresivos. Los antidepresivos también pueden causar problemas en el desarrollo temprano (Moret et al., 2009; Ellfolk y Malm, 2010), y tienen efectos adversos en la vida sexual y romántica (Fisher y Thomson, 2006; Serretti y Chiesa, 2009), y un mayor riesgo de hiponatremia (Jacob y Spinler, 2006), hemorragias (Meijer et al., 2004; Dall et al., 2009), y accidentes cerebrovasculares (Smoller et al., 2009; Trifiro et al., 2010).

Se cree que el principal beneficio de los antidepresivos es la reducción de los síntomas depresivos, una visión que presupone que la depresión es el resultado de un mal funcionamiento del cerebro. Un punto de vista alternativo es que los criterios de diagnóstico actuales no distinguen con precisión entre los verdaderos casos de trastorno y las respuestas emocionales normales y evolucionadas a los factores de estrés (Wakefield, 1992, 1999; Watson y Andrews, 2002; Hagen, 2003; Horwitz y Wakefield, 2007; Andrews y Thomson Jr., 2009; Andrews et al., 2011). Este último punto de vista sugiere que la interrupción farmacológica de los síntomas depresivos podría afectar negativamente a la capacidad de afrontar o gestionar los factores de estrés. En cualquier caso, hemos revisado varios hallazgos que indican que el cerebro deprimido se opone a los efectos reductores de los síntomas de los medicamentos antidepresivos (en pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de MDD) de forma que indican que los síntomas depresivos están bajo control homeostático. Por lo tanto, incluso según la discutible métrica de la reducción de los síntomas, los antidepresivos tienen un beneficio limitado.

Los limitados efectos reductores de los síntomas de los antidepresivos, y el gran número de efectos adversos para la salud, sugieren que los antidepresivos podrían, en general, ser más perjudiciales que beneficiosos, aunque pueden ser útiles para ciertas poblaciones (por ejemplo, las que padecen cánceres cerebrales o se están recuperando de un accidente cerebrovascular). Sin embargo, es indudable que la lista de efectos beneficiosos y perjudiciales de los antidepresivos que hemos enumerado en esta revisión es incompleta. Por lo tanto, si bien tuvimos dificultades para encontrar pruebas sólidas de efectos beneficiosos, es posible que los antidepresivos tengan un efecto beneficioso significativo aún no identificado. Además, como los beneficios y los costos están en diferentes monedas, es difícil compararlos directamente. Por último, los efectos difieren en su frecuencia y en el tamaño de su efecto, y algunos de ellos son raros. En algunos casos, simplemente no disponemos aún de información sobre el tamaño del efecto o la frecuencia (por ejemplo, la apoptosis desencadenada por los antidepresivos). Cada una de estas cuestiones podría dificultar la conclusión de cuál es el efecto global de los antidepresivos.

Estos problemas pueden sortearse en gran medida examinando los efectos de los antidepresivos sobre la mortalidad. Los datos de mortalidad sintetizan de forma natural los múltiples efectos de un fármaco sobre el funcionamiento biológico, incluidos los no considerados o identificados. Si los efectos beneficiosos de los

antidepresivos en la reducción de cualquier síntoma perjudicial superan los efectos perjudiciales en la alteración de los mecanismos homeostáticos, entonces deberían aumentar la supervivencia. Por el contrario, si los efectos nocivos de los antidepresivos superan los efectos beneficiosos, entonces deberían disminuir la supervivencia.

La depresión en sí misma se asocia con un mayor riesgo de muerte, principalmente a través de sus efectos sobre las enfermedades cardiovasculares (Van der Kooy et al., 2007; Pozuelo et al., 2009). Pero ¿el uso de antidepresivos aumenta o disminuye el riesgo de muerte? Tres grandes estudios epidemiológicos prospectivos recientes han encontrado que, incluso después de controlar los síntomas depresivos, el uso de antidepresivos se asocia con un mayor riesgo de muerte en los ancianos (Smoller et al., 2009; Almeida et al., 2010; Coupland et al., 2011).

En el estudio más reciente participaron pacientes del Reino Unido mayores de 65 años (edad media = 75 años) que habían recibido un diagnóstico de depresión entre 1996 y 2007 (Coupland et al., 2011). El riesgo de muerte a un año tras controlar un gran número de covariables (incluida la gravedad de los síntomas depresivos) fue el siguiente 7,04% (sin uso de antidepresivos), 8,12% (ATC), 10,61% (ISRS) y 11,43% (otros antidepresivos). Dicho de otro modo, de cada 1.000 personas mayores que tomaron antidepresivos, el número de muertes al año causadas por los antidepresivos se estimó en 10,8 (para los ATC), 35,7 (para los ISRS) y 43,9 (para otros antidepresivos).

Otro estudio estimó que los antidepresivos causaban la muerte de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres de edad avanzada al año, sin diferencias en función de la clase de antidepresivo (Smoller et al., 2009). La estimación más baja de este estudio podría deberse a que las mujeres eran algo más jóvenes (rango de edad = 50-79 años) y quizás más resistentes a los efectos nocivos de los antidepresivos.

En comparación, el rofecoxib (Vioxx) fue retirado del mercado ante la evidencia de que causaba unos 7,2 eventos cardiovasculares por cada 1000 pacientes-año y un menor riesgo de muerte (Bresalier et al., 2005). Una limitación importante es que los estudios sobre el Vioxx fueron experimentos aleatorios y controlados con placebo, mientras que los estudios sobre los antidepresivos no lo fueron. No obstante, los estudios sobre mortalidad por antidepresivos sugieren que los antidepresivos aumentan el riesgo de muerte, algo que sólo puede refutarse definitivamente realizando experimentos controlados sobre los efectos de los antidepresivos sobre la mortalidad.

Otra importante limitación de los estudios sobre mortalidad por antidepresivos es el hecho de que se refieren exclusivamente a personas mayores. Es posible que los adultos jóvenes que toman antidepresivos sean más resistentes a sus efectos nocivos y experimenten un riesgo de muerte mucho menor que los ancianos, aunque esto no debe asumirse sin más. Además, muchas personas toman antidepresivos durante años a lo largo de su vida adulta, y no está claro cuál es el impacto acumulativo a lo largo de años de uso. Los efectos acumulativos de los

antidepresivos sobre la integridad del cerebro y los procesos periféricos podrían acortar considerablemente la vida. La investigación actual no puede descartar esta posibilidad.

## **Conclusión**

Hemos revisado una gran cantidad de pruebas de los efectos de los antidepresivos sobre los procesos serotoninérgicos en todo el cuerpo. Algunos de estos efectos son ampliamente conocidos, pero han sido ampliamente ignorados en los debates sobre la utilidad de los antidepresivos. De hecho, está muy extendida la creencia de que los antidepresivos son seguros y eficaces; sin embargo, esta creencia se formó en ausencia de una verificación científica adecuada. El peso de la evidencia actual sugiere que, en general, los antidepresivos no son ni seguros ni eficaces; parecen hacer más daño que bien.

Es evidente que hay que seguir investigando sus efectos. Señalamos algunas áreas de particular importancia. En primer lugar, tras la interrupción de los antidepresivos, algunas personas informan de síntomas depresivos más graves que los síntomas iniciales que motivaron el tratamiento antidepresivo. Esto debería ser probado formalmente, y si se confirma, proporcionaría más apoyo al argumento del rebote homeostático que presentamos anteriormente. En segundo lugar, habría que investigar más sobre la mejor manera de interpretar la señal de BrdU en el contexto del uso de antidepresivos. ¿Refleja apoptosis, neurogénesis o ambas? Resultarían especialmente útiles estudios que examinaran la relación temporal entre la señal de BrdU y medidas independientes de apoptosis y neurogénesis. En tercer lugar, más estudios deberían examinar los cambios morfológicos en las neuronas que tienen lugar con la administración repetida de antidepresivos serotoninérgicos (Kalia et al., 2000). En cuarto lugar, debería dedicarse una mayor investigación a explorar la posibilidad de que los efectos del uso prolongado de antidepresivos sobre la integridad neuronal puedan causar deterioro cognitivo y demencia (Jackson, 2008; Goveas et al., 2011). Por último, debería dedicarse una mayor investigación a los efectos de los antidepresivos sobre la longevidad. Los experimentos más rápidos podrían realizarse en roedores. El hecho de que estos estudios no se hicieran hace décadas, antes de que se aprobara el uso generalizado de los antidepresivos, es problemático.

Estas investigaciones nos darán una mejor imagen de los efectos de los antidepresivos sobre el funcionamiento general. No obstante, desde una perspectiva legal, ética y de salud pública, parece prudente, sobre la base de las pruebas existentes, que los médicos individuales y las organizaciones médicas profesionales revisen las directrices de consentimiento informado y reconsideren el estatus de los antidepresivos en los estándares de atención para muchos diagnósticos y como tratamiento inmediato de primera línea para la depresión. Es posible que algunos pacientes tengan más probabilidades de beneficiarse de los antidepresivos y menos de sufrir efectos adversos, pero para identificarlos será necesario seguir investigando y comprender mejor la etiología de la depresión.

Se debe informar a los pacientes que las investigaciones actuales sugieren que, a menos que tengan una depresión muy severa, los efectos reductores de los síntomas de los antidepresivos son modestos y no se consideran clínicamente significativos. A menos que haya efectos secundarios adversos de rápida aparición, el tratamiento con antidepresivos suele durar meses. Debe advertirse a los pacientes que su uso prolongado puede provocar un deterioro cognitivo leve e interferir en tareas que requieren una gran concentración, como la conducción, lo que puede aumentar el riesgo de accidentes. También debe advertirse a los pacientes que los antidepresivos pueden desencadenar episodios depresivos aún más graves cuando se suspenden. Todos los pacientes deben ser advertidos de los posibles riesgos de hemorragia, y los médicos deben tener especial cuidado al prescribir estos fármacos junto con otros medicamentos diuréticos o antitrombóticos. La evidencia de los daños es más fuerte en los ancianos, que deben ser advertidos de los riesgos de caída, hiponatremia, hemorragia, accidente cerebrovascular y muerte.

**Tabla 2. Resumen de los efectos costosos (C) y beneficiosos (B) de medicamentos antidepresivos, con alguna estimación de su tamaño o frecuencia de efecto.**

Effect	C/B	Estimated effect size/frequency	Reference
<b>MOOD</b>			
Reduce depressive symptoms	?	1.8 HDRS points (not clinically significant)	Kirsch et al. (2008)
Relapse risk after discontinuation	–	21.4% (unmedicated)	See text
	C	43.3% (SSRI)	See text
	C	47.7% (SNRI)	See text
	C	55.2% (TCA)	See text
	C	61.8% (fluoxetine)	See text
	C	75.1% (MAOI)	See text
<b>NEUROCOGNITIVE EFFECTS</b>			
Neuronal death	C	?	See text
Anti-cancer effects	B	?	See text
Neuronal dematuration	C	?	Kobayashi et al. (2010)
Motor recovery after stroke	B	9.7 Points improvement in Fugl-Meyer motor scale score	Chollet et al. (2011)
Neuronal structural damage	C	Detectable within 4 days of a clinically relevant dose	Kalia et al. (2000)
Mild cognitive impairment	C	70% increased risk	Goveas et al. (2011)
Driving accidents	C	SSRIs: 16% increased risk	Gibson et al. (2009)
	–	TCA: no significant effect	Gibson et al. (2009)
<b>GASTROINTESTINAL EFFECTS</b>			
Diarrhea	C	16.7%	Zimmerman et al. (2010)
Constipation	C	22.4%	Zimmerman et al. (2010)
Upset stomach	C	22.9%	Zimmerman et al. (2010)
Nausea	C	17.5%	Zimmerman et al. (2010)
Abdominal pain	C	13.8%	Zimmerman et al. (2010)
<b>VASCULAR EVENTS</b>			
Gastrointestinal bleeding	C	1.7 Adjusted odds ratio for SSRI alone	See Table 4
Cardiac events	?	SSRIs: mixed results	See text
Stroke	C	TCA: increased risk	See text
Elderly women	C	≈1.4 Events/1000 person-years	Smoller et al. (2009)
Elderly of both sexes (1 year risk, 65+ years old)	–	2.23% (no antidepressant use)	Coupland et al. (2011)
	–	2.26% (TCAs)	Coupland et al. (2011)
	C	2.61% (SSRIs)	Coupland et al. (2011)
	C	3.04% (other antidepressants)	Coupland et al. (2011)
<b>REPRODUCTIVE FUNCTIONING</b>			
Sexual dysfunction	C	25.8–80.3%	Serretti and Chiesa (2009)
<b>DEVELOPMENT</b>			
Congenital malformities	C	1.89 Adjusted odds ratio (paroxetine)	Cole et al. (2007)
<b>ELECTROLYTE BALANCE</b>			
Hypnatremia	C	0.5–32.0% frequency	Moret et al. (2009)
<b>SUICIDAL BEHAVIOR</b>			
Elderly of both sexes (1 year risk, 65+ years old)	–	0.25% (no antidepressant use)	Coupland et al. (2011)
	C	0.43% (TCAs)	Coupland et al. (2011)
	C	0.55% (SSRIs)	Coupland et al. (2011)
	C	1.30% (other antidepressants)	Coupland et al. (2011)
<b>OVERALL MORTALITY</b>			
Elderly men (not depressed)	C	1.22 Adjusted hazard ratio	Almeida et al. (2010)
Elderly men (depressed)	C	2.97 Adjusted hazard ratio	Almeida et al. (2010)
Elderly women	C	≈5/1000 Person-years	Smoller et al. (2009)
Elderly of both sexes (1 year risk, 65+ years old)	C	10.8/1000 Person-years (TCAs)	Coupland et al. (2011)
	C	35.7/1000 Person-years (SSRIs)	Coupland et al. (2011)
	C	43.9/1000 Person-years (other antidepressants)	Coupland et al. (2011)