
ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Reseña de Revistas

Dependencia a nuevos antidepresivos

V. Ibáñez Rojo

Psiquiatra. Hospital de Día. Área 6 de Madrid

Pérez de los Cobos y Casas (1993)¹, en una revisión sobre dependencia a antidepresivos, comentan la escasa literatura que existe sobre el tema, que atribuyen, entre otros motivos, a que en las clasificaciones al uso no se puede hacer ese diagnóstico. En la CIE-10 se puede diagnosticar de abuso de antidepresivos en el apartado de «abuso de sustancias que no producen dependencia» dentro del capítulo de «trastornos mentales y del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos», en el que se encuentra el abuso de sustancias como aspirina, paracetamol... Para estos autores, los antidepresivos tienen, sin embargo, un claro potencial de abuso y dependencia que atribuyen a su acción anticolinérgica (los anticolinérgicos son reconocidas drogas de abuso²), sus características farmacodinámicas similares a drogas como las anfetaminas o cocaína (especialmente su potenciación de las vías dopaminérgica y noradrenérgica), y la aparición de síntomas de abstinencia al retirarlos. Sobre estos síntomas se han establecido hipótesis fisiopatológicas (el mecanismo se supone fundamentalmente por descarga colinérgica³) y se han descrito síndromes comunes a los antidepresivos tricíclicos⁴. Los autores recogen la literatura sobre fármacos heterocíclicos donde destaca la aparición de dependencia a fármacos como el amineptino (dopaminérgico) y a IMAOs, y comentan la posible vía común de las adicciones y los trastornos afectivos dada la frecuente prescripción de antidepresivos en los problemas de drogas, y la habitual experiencia clínica del abuso de antidepresivos en combinación con otras drogas en la población de politoxicómanos.

Estos autores concluyen que en 1993 faltan estudios controlados sobre la dependencia a estas sustancias, y que se debe investigar más su potencial de abuso.

Seis años después de la redacción de esa revisión nos encontramos casi en la misma situación: no hay apenas estudios controlados sobre el tema, sólo la descripción de casos aislados (principalmente de IMAOs⁵ y de nue-

vos antidepresivos⁶). Sin embargo, el panorama general de los antidepresivos ha cambiado mucho con la aparición de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), comercializados como seguros y con escasos efectos secundarios, que siguiendo los argumentos de Pérez de los Cobos y Casas, no tienen mecanismos comunes con las drogas habituales de abuso ni efectos anticolinérgicos, lo que inicialmente haría pensar también en su bajo potencial adictivo, y justificaría que apenas se hablara de dependencia a estos antidepresivos.

Algo no ha funcionado; así pues, desde hace dos años están apareciendo con frecuencia crecientes descripciones de síntomas tras la suspensión de estos nuevos antidepresivos. Si bien la naturaleza de estos síntomas es variada y su fisiopatología desconocida, lo cierto es que aparecen tras la suspensión o reducción de dosis y, aunque se utilicen términos como reacciones o síndrome de discontinuación o retirada, farmacológicamente se trata de síntomas de abstinencia. Un monográfico del *Journal of Clinical Psychiatry* de 1997⁷ trata extensamente el tema, y desde entonces hay un goteo continuo de descripciones de casos con todos los ISRS, aunque más con algunos (paroxetina) que con otros (fluoxetina)⁸. Los síntomas son variados destacando mareo, alteración del equilibrio, sensación de flotar la cabeza, insomnio, fatiga, ansiedad/agitación, náusea, cefalea y alteraciones perceptivas. Fisiopatológicamente se ha propuesto que se trata de una desaparición brusca de la serotonina del espacio sináptico al haberse producido una regulación a la baja de los receptores serotoninérgicos. También se implica a la dopamina, norepinefrina y GABA, y dado el parecido a la abstinencia de tricíclicos (especialmente con la paroxetina) a un rebote colinérgico.

La falta de información inicial suministrada por los laboratorios, el denominar estos síntomas «síndromes de discontinuación o retirada», y actualmente la polémica y guerra comercial que se ha desencadenado entre

diversos fármacos defendiéndose y acusándose de producirlos, ha distraído de la realidad de que al dejar los antidepresivos muchos pacientes presentan abstinencia. Parece que la publicación en una revista desconocida (pero accesible por internet), el *International Journal of Risk and Safety in Medicine* (1997)⁹, por un autor llamado Charles Medawar, de una extensa revisión sobre el potencial de abuso de los ISRS, ha levantado la polémica que ha llevado a la publicación de esta editorial. Este autor recoge escrupulosamente todos los casos publicados de cuadros de abstinencia a ISRS y alerta que antes, este único criterio, era utilizado para hablar de dependencia física. Señala que si bien la distinción entre dependencia física y psicológica está desterrada, en su época fue un criterio ampliamente esgrimido para apoyar que las benzodiacepinas producían dependencia y alertar a la clase médica de ese riesgo, tras años de haber defendido lo contrario. Se pregunta Medawar si no estará pasando lo mismo con los ISRS, fármacos sobre los que se han descrito muchas más reacciones de abstinencia que con las benzodiacepinas. A pesar de la aparición de frecuente evidencia sobre estos cuadros de abstinencia y algunos datos sobre tolerancia y dependencia^{10,11}, el autor acusa a la industria farmacéutica y a las sociedades médicas (muy ligadas a ésta según éste, quien se ha molestado en averiguar los ingresos anuales pagados por la industria de los miembros de los comités médicos que regulan la autorización de fármacos) de ocultar esta problemática.

En una reciente editorial del *British Medical Journal* (1998)¹², que ejemplifica la mayoría de las posiciones mostradas en revisiones sobre este tema, Haddad y Lejoyeux abordan la cuestión restándole importancia: se utiliza el término discontinuación y se indica que se trata de un síndrome fácilmente reconocible, prevenible y tratable, y se afirma que no significa en absoluto que esos fármacos tengan riesgo de producir dependencia. Frente a la posición de Medawar, Haddad y Lejoyeux argumentan que la abstinencia no es un fenómeno ni necesario ni suficiente para diagnosticar dependencia según los criterios actuales, y que las benzodiacepinas producen más claramente tolerancia y conductas de búsqueda, que sí justifican el diagnóstico de dependencia.

Respecto a esto, Medawar señala en su artículo que eso es hablar de criterios nosológicos para evitar hablar de un problema clínico. Recoge multitud de comentarios sobre las dificultades de los pacientes para abandonar los antidepresivos, lo que para un clínico habituado a manejar estos casos resulta un problema frecuente, y no sólo entre adictos a otras sustancias. En una reciente encuesta¹³ sobre actitudes ante los tratamientos de la población general, se encontró que la mala prensa de

los antidepresivos era atribuida a la creencia de que producen adicción. Para autores como Double¹⁴, las creencias influyen claramente en el desarrollo de las conductas de dependencia. Ensayos sobre reacciones de discontinuación de antidepresivos frente a placebo han encontrado una prevalencia de éstas con el placebo del 36 al 92%¹⁵, y en parte explican la dependencia psicológica que según este autor tienen muchos pacientes a los antidepresivos. Igual que el efecto placebo explica gran parte de la varianza de potencial antidepresivo de estos fármacos, explicaría también estos síntomas. Si además la idea del público de «depender» de los antidepresivos se ve confirmada por la aparición de recaídas, rebotes sintomatológicos o síntomas de abstinencia al dejar los ISRS, y por las campañas que los psiquiatras estamos comenzando a desarrollar en las que se afirma que hay que seguir largos tratamientos de mantenimiento pues si no el riesgo de recaída es muy alto, nos encontramos en una situación donde el desarrollo de dependencias es, cuando menos, posible.

Lo cierto es que hay un desequilibrio entre las afirmaciones sobre la bondad de los ISRS y la necesidad de mantenerlos largo tiempo, y la falta de estudios controlados sobre la posibilidad de producir abuso o dependencia. Se echa en falta replicar trabajos (como los escasos publicados hace tiempo con tricíclicos) de patrones de consumo a través de la detección de niveles en sangre. En un estudio en adictos en un programa de metadona¹⁰ se halló que los antidepresivos eran las sustancias más abusadas (sin estar prescritos); y en uno en un consultorio con pacientes depresivos¹⁷ se encontró un elevado porcentaje de pacientes que abusaban del antidepresivo prescrito (ninguno lo había reconocido) y tenían altísimos niveles plasmáticos.

Convendría, para que no suceda como con la morfina, la cocaína, los barbitúricos, y más recientemente con las benzodiacepinas, que se investigara a fondo el potencial adictivo y se despejaran estas dudas.

Bibliografía

1. Pérez de los Cobos J, Casas M. Dependencia de antidepresivos. En: Adicción a psicofármacos, Casas M, Gutiérrez M, San L, Coord. Sitges: Ediciones en Neurociencias; 1993.
2. Soler PA. Abuso y dependencia de antiparkimorcinoso En: Casau H, Gutiérrez H, San, eds. Adicción psicofármacos. Sitges. Ediciones Neurociencias; 1993.
3. Dilsaver SC, Kronfol Z, Sackellares JC, Greden JF. Antidepressant withdrawal syndromes: evidence supporting the cholinergic overdrive hypothesis. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:157-164.
4. Dilsaver SC. The antidepressants withdrawal syndromes. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:113-117.
5. García Campayo JJ, Sanz Carrillo C, Ferrández Payo M. Abuso de IMAO como antidepresivos: una revisión crítica. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1995;23:217-222.

6. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 356-362.
7. Lejoyeux M, Ades J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (Suppl):11-15.
8. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitors discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (Suppl):23-27.
9. Medawar C. The antidepressant web. *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 1997;10:75-126 and <http://www.socialaudit.org.uk>.
10. Menezer P, Meneuer Ossial, Bern P. Flamine dependence and tolerance. *Apropos of a case Encephale* 1997;23400-401
11. Kent LSW and Laidlaw JDD. Suspected congenital sertraline dependence. *Br J Psychiatry* 1995;167:412-413.
12. Haddad P, Lejoyeux M, Young A. Antidepressant discontinuation reactions. Are preventable and simple to treat. *Br Med J* 1998;316: 1105-1106.
13. Priest RG, Vize C, Roberts A, Robert A, Tylee A. Lay people's attitudes to treatment of depression: result of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ* 1996; 313:858-859.
14. Double DB. Antidepressant discontinuation reactions: dependence on antidepressants is significant. *Br Med J*, May 1998.
15. Klerman GL, Dimascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel ES. Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1974;131:186-91.
16. Karl B, Davidow B. Drug abuse patterns of patients on methadone treatment in New York City. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1981;12-25.
17. Biggs JT, Chang SS, Sherman WR, Holland WH. Measurement of tricyclic antidepressant levels in an outpatient clinic. *J Nerv Ment Dis* 1976;162:46-51.

Desintoxicación ultrarrápida de opiáceos bajo anestesia

V. Ibáñez Rojo

Psiquiatra. Hospital de Día. Área 6 de Madrid

En los años 70 se empezó a utilizar la naloxona para precipitar y acortar el síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO)¹, pero no se desarrolló un procedimiento seguro y útil clínicamente hasta finales de los 80, cuando se describieron tratamientos con agonistas noradrenérgicos, como la clonidina, que bloquean la hiperactividad noradrenérgica del *locus ceruleus*, disminuyendo la sintomatología de abstinencia, y haciendo tolerable el SAO precipitado².

Desde entonces se han desarrollado diversas pautas de desintoxicación rápida, en las que se combina un antagonista opiáceo (naloxona o naltrexona) que desaloja rápidamente los opiáceos de los receptores, precipitando y acortando el SAO, y un agonista alfa-adrenérgico que bloquea la descarga adrenérgica en el *locus ceruleus*³. Además de la clonidina se ha utilizado la guanfacina, lofexidina, y más recientemente antagonistas de los receptores imidazolidínicos tipo 1 como la monoxidina y sobre todo la rilmenidina (agonistas de los receptores alfa 2-D)⁴. También se han ensayado fármacos como el ondansetrón y la somatostatina⁵.

Estas técnicas de desintoxicación son ambulatorias y, según la pauta, pueden producir la desintoxicación en dos o tres días. Tienen una ventaja adicional, además de la rapidez, que consiste en favorecer la abstinencia al estar el paciente desde el primer momento en tratamiento con un antagonista opiáceo, que luego se continúa como mantenimiento. En nuestro entorno son ampliamente utilizadas en muchos centros asistenciales públicos y privados⁶⁻⁸.

Junto con estas técnicas ambulatorias, Loimer⁹ describió una pauta de desintoxicación ultrarrápida, que más tarde fue perfeccionada y ampliada su indicación por Legarda (1994)¹⁰. En esta técnica, llamada de desintoxicación ultrarrápida de opiáceos (UROD) bajo anestesia, el SAO se precipita con altas dosis de antagonistas bajo anestesia, consiguiendo que el síndrome de abstinencia pase mientras el paciente duerme, evitando el sufrimiento, además de acortando todo el procedimiento a un día. La desintoxicación tiene un éxito del 100%, y las series de tratamiento de mantenimiento de hasta un 57% a los 18 meses según los autores del procedimiento. Se utiliza en casos que no han respondido a otros abordajes o se niegan a ellos, y no tiene contraindicaciones más allá que las del procedimiento anestésico. Este procedimiento se ha extendido en los dos últimos años a la vez que se extendía también un debate sobre la eficacia y la ética de aplicarlo. La polémica es doble. Por un lado, sus defensores están divididos dado que Legarda tras describir la técnica, la patentó y creó una empresa llamada Centro de Investigación y Tratamiento de las Adicciones (CITA) que la explota^{4,5}. Un grupo de autores (entre los que destaca Brewer, responsable del Centro de Tratamiento de Drogodependencias, en Londres)^{4,11} ha mantenido una discusión en revistas de prestigio sosteniendo que no es ético patentar un procedimiento médico, además de controlar su expansión mundial creando centros CITA asociados en los que se marcan precios y en los que se limitan las ofertas terapéuticas. Acusan a CITA de hacer publici-