

Noticia Contemporánea

A vueltas con la hipótesis bioquímica de la depresión: Bilis negra y serotonina

Mónica de Celis Sierra
Práctica privada, España



El pasado julio, se publicó en la revista *Molecular Psychiatry* una revisión sistemática de la evidencia sobre la relación entre los niveles de serotonina y la depresión: “The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence” (Moncrieff et al, 2022). El trabajo concluye que “las líneas principales de investigación no aportan evidencia consistente de que exista una asociación entre la serotonina y la depresión y no ofrecen fundamento a la hipótesis de que la depresión esté causada por la actividad o la concentración disminuida de la serotonina” (p. 1).

El grupo autor del trabajo está dirigido por la psiquiatra británica Joanna Moncrieff, profesora de Psiquiatría en el University College de Londres, con una trayectoria crítica con el modelo de comprensión del sufrimiento psíquico como trastorno cerebral y con el papel de la industria farmacéutica en su tratamiento. Sus dos libros más conocidos son *The Myth of the Chemical Cure* (2008) y *The Bitterest Pills* (2013).

La idea de que existía una relación entre la depresión y la química cerebral, en concreto el neurotransmisor serotonina, se empezó a sugerir en la década de los 60 del siglo XX y alcanzó su

máxima promoción en los años 90 con la introducción en el mercado de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Aunque actualmente se trate de una hipótesis cuestionada, no por ello deja de ser enormemente influyente, encontrándose en libros, artículos, páginas electrónicas, *blogs* y formando parte de



Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

las explicaciones que muchos pacientes reciben cuando se les prescribe un antidepresivo. Los autores afirman que, según las encuestas, el 80% del público general cree que está bien establecido que la depresión la causa un desequilibrio químico, y que una parte importante de los médicos generales también comparte esa idea.

Moncrieff et al realizaron una revisión *paraguas* de las líneas relevantes de investigación, buscando establecer si la evidencia apoya la existencia de un papel de la serotonina en la etiología de la depresión y, en concreto, si esta está asociada a concentraciones o actividad reducidas del neurotransmisor. Aunque anteriormente se habían hecho revisiones sistemáticas de áreas concretas, ninguna había combinado la evidencia de todas las diferentes líneas de investigación sobre este tema.

Resumiremos los resultados obtenidos, distinguiendo las cinco áreas investigadas en la revisión:

- 1) En relación a *los niveles de serotonina y sus metabolitos en la sangre o en el fluido cerebral*, la investigación revisada no mostró diferencia entre personas diagnosticadas con depresión y aquellas que no cumplían los criterios.
- 2) En cuanto a los *receptores de serotonina*, las proteínas con las que el neurotransmisor se une y que pueden transmitir o inhibir sus efectos, la investigación sobre el receptor que más se ha estudiado (5-HT1A) mostraba que, o bien no existía diferencia alguna entre las personas diagnosticadas de depresión y las que no, o que, en realidad, en las personas con depresión estaba aumentada la actividad de la serotonina, lo que contradeciría la hipótesis de que la depresión se relaciona con su déficit.
- 3) Sobre el *transportador de serotonina (SERT)*, la proteína que transporta la serotonina fuera de la sinapsis y sobre la que actuarían los ISRS, inhibiendo su acción y aumentando con ello los niveles de serotonina en la hendidura sináptica, la investigación muestra que, al contrario de lo esperado si existiera una mayor actividad del SERT en las personas con depresión, en realidad se encontró una actividad aumentada de la serotonina en estos sujetos.
- 4) En el área de investigación que explora si se puede inducir artificialmente la depresión en voluntarios disminuyendo los niveles de serotonina en el organismo, por ejemplo, a través del *agotamiento de triptófano*, no se encontró evidencia en general, salvo en un pequeño subgrupo de personas con historia familiar de depresión, pero al tratarse de una muestra pequeña, se consideró la evidencia débil.
- 5) La amplia investigación existente sobre aspectos genéticos, incluyendo *el gen que porta las instrucciones para producir el transportador de serotonina (SERT)*, no encontró diferencia en la frecuencia de las variedades de este gen entre personas con depresión y controles.
- 6) Sobre la *interacción entre el gen SERT y el estrés* en la causa de la depresión, aunque un estudio de 2003 encontró una relación, estudios más exhaustivos no han hallado evidencia de ese vínculo.

En conclusión, lo que la revisión de Moncrieff et al sugiere es que, a pesar del importante esfuerzo investigador llevado a cabo para poner a prueba la hipótesis del déficit de serotonina como causa de la depresión, los resultados obtenidos no aportan evidencia que la fundamente.

¿Qué implicaciones tiene el estudio de Moncrieff et al para el uso de antidepresivos?

En un artículo escrito en *The Conversation* con posterioridad a la revisión descrita, “Depression is probably not caused by a chemical imbalance in the brain – new study” (2022), la profesora Moncrieff, junto con otro de los autores, Mark Horowitz, inciden en cómo la promoción en los años 90 de los ISRS fue acompañada de la masiva divulgación de la teoría serotoninérgica de la depresión. El mensaje se difundió en medios de comunicación y, sobre todo, desde las consultas médicas, justificando la necesidad de tomar antidepresivos en base a un supuesto desequilibrio bioquímico que estos subsanarían. Esta estrategia de *marketing* fue realmente exitosa, disparándose el uso de antidepresivos, que, según ciertos cálculos, serían consumidos por 1 de cada 6 ingleses (Public Health England, 2020).

Por supuesto que siempre ha habido académicos y algunos psiquiatras de prestigio (ver, por ejemplo, Pies, 2011) que han sugerido que se trataba de una hipótesis simplificadora incompatible con el enfoque bio-psi-co-social que debería primar en salud mental, pero al menos de cara a los usuarios, la hipótesis serotoninérgica de la depresión ha estado justificando las últimas 30 décadas el uso de ISRS y otros antidepresivos, con el

dudoso argumento que muchos pacientes repiten tras escucharlo de boca de su médico de que se trataría de la misma lógica que usar insulina para tratar la diabetes.

El hecho de que los ISRS tengan efecto sobre algunos síntomas depresivos apoyaría esta creencia, pero Moncrieff señala que no necesariamente la disponibilidad de serotonina aumentada que estos medicamentos favorecen ha de dar cuenta de los efectos que se les atribuyen. Ella propone explicaciones alternativas, señalando que muchos ensayos muestran que los efectos de los ISRS son difícilmente distinguibles de los del placebo, como sugieren también Cuijpers y Cristea (2015) quienes, por cierto, apuntan que este fenómeno puede aplicarse de igual forma a los estudios sobre la eficacia de la psicoterapia. Además, en consonancia con su modelo de comprensión de los efectos de los psicofármacos, ampliamente desarrollado en *The Myth of the Chemical Cure* (2008), Moncrieff incide en que el efecto generalizado de embotamiento de las emociones que producen puede influir favorablemente en el estado de ánimo al ayudar a manejar afectos intensos en situaciones de crisis (2015), como un mecanismo de regulación emocional.

Es de señalar que en la revisión sistemática de Moncrieff et al se indica que, en muchos estudios, el uso anterior o incluso concomitante, de antidepresivos u otros psicofármacos por parte de los participantes, puede haber generado confusión en cuanto a los resultados. Por ejemplo, en uno de los metaanálisis incluidos, se observan reducciones de los niveles del metabolito 5-HIAA tras el uso prolongado de antidepresivos. Estos hallazgos sugerirían que, en un uso continuado, los antidepresivos podrían producir cambios compensatorios opuestos a los de sus efectos agudos.

Las reacciones a la revisión de Moncrieff et al

La revisión ha recibido extensa cobertura por parte de los medios de comunicación anglosajones, suscitando inquietud en relación a cómo estas conclusiones pueden afectar a la percepción del público sobre los antidepresivos. Numerosos expertos han salido al quite a afirmar que estos resultados de ninguna manera cuestionan la eficacia de los antidepresivos que actúan aumentando la disponibilidad del neurotransmisor en el espacio sináptico, ya que esta eficacia habría sido demostrada en múltiples estudios controlados y aleatorizados a lo largo de las últimas décadas (por ejemplo, Cipriani et al, 2018).

El director de *Psychiatric Times*, Ronald W. Pies, en un artículo de primeros de septiembre con el título “Serotonin or not, antidepressants work” (2022) empieza ridiculizando los resultados del trabajo de revisión de Moncrieff et al:

Imagínese usted que, como médico, acaba de ver este titular difundiendo por Internet: ‘Probablemente la depresión no está causada por un exceso de bilis negra’, seguida por un largo discurso de cómo un desequilibrio en los cuatro humores corporales no es responsable de los trastornos de ánimo. Se rascaría usted la cabeza y se preguntaría cómo alguien en 2022 se preocuparía por refutar la teoría humoral galénica medieval.

Pies escribió en 2011 un artículo donde afirmaba que nunca había escuchado a un psiquiatra bien formado que defendiera la teoría de que la depresión estaba causada por un desequilibrio bioquímico y atribuía a la antipsiquiatría la difusión de esa “leyenda urbana”. Es verdad que reconoce también que esa idea ha sido promovida de manera engañosa por algunas compañías farmacéuticas, lo que nos lleva a preguntarnos cómo ha llegado al gran público la información sin alguna participación de parte de la psiquiatría oficial, que bien podría haberla contrarrestado. Es verdad que en Estados Unidos, donde Pies ejerce su profesión, es posible la publicidad directa de fármacos, pero en países como España o Reino Unido, por poner como ejemplo dos países con una sanidad en teoría menos sujeta a la influencia de las corporaciones privadas, es solo a través de la relación con los médicos generales o psiquiatras que los atienden y de una cobertura mediática cuyos artículos de investigación a veces parecen publirreportajes, que el público en general ha tenido acceso a la idea de que la depresión es resultado de un desequilibrio bioquímico reversible con fármacos.

En su blog, Moncrieff (2022a), a la vez que contesta a las duras críticas recibidas, hace algunas advertencias dirigidas a las personas que estén tomando antidepresivos. Avisa que no es recomendable dejar el tratamiento

de manera abrupta, ya que se pueden producir síntomas de larga duración asociados a la retirada de estos fármacos y recomienda discutir con el médico la cuestión y en caso de desear suspender el tratamiento, reducir la medicación de manera muy gradual, como recomienda desde 2020 el británico Royal College of Psychiatrists en su guía *Stopping Antidepressants*.

Moncrieff cree que algunos de los ataques recibidos tienen por objeto neutralizar el mensaje mediante la descalificación personal. Por ejemplo, en la revista popular *Rolling Stone* (Dikson, 2022), se utilizaron sus comentarios sobre la vinculación entre el comportamiento agresivo y los antidepresivos en jóvenes, tal y como señala una investigación publicada en el *British Medical Journal* (2016), para acusarla de vínculos con la derecha norteamericana, que, en su estrategia por evitar el control de armas, atribuye al abuso de psicofármacos las matanzas en las escuelas. Es importante recordar que muchos de los efectos adversos de estos medicamentos que Moncrieff ha venido señalando en sus trabajos han sido descritos en artículos publicados en revistas de prestigio y por la propia Agencia Europea del Medicamento, como la disfunción sexual persistente tras la retirada de ISRS e IRSN (2019). También se la acusa de haber caído en cuanto a los antidepresivos en la línea de pensamiento “conspiranoico” de los llamados antivacunas. Moncrieff se defiende diciendo que si es “conspiranoico” sugerir, como ella hace, que los motivos económicos, junto con la inseguridad profesional de los psiquiatras y la necesidad de los médicos de ofrecer remedios al malestar, influyen en la investigación sobre antidepresivos, entonces se tendría que acusar de “pensamiento conspiranoico” a la sociología, política e historia, junto con buena parte del periodismo (2022a).

A vueltas con el modo de acción y eficacia de los antidepresivos

El desdén con el que se ha recibido la revisión de Moncrieff et al por parte de algunos psiquiatras como Pies, con el argumento de que ningún profesional serio cree que las depresiones se deban a un déficit de serotonina, nos hace preguntarnos cómo es que esto nunca se ha aclarado frente a la opinión pública de manera inequívoca. Moncrieff apunta a una explicación. La teoría del desequilibrio químico ayudó a las compañías farmacéuticas a salir de la crisis creada por el escándalo, en las décadas de los 60 y 70, del uso indiscriminado de benzodiazepinas (tranquilizantes muy adictivos, como los barbitúricos a los que sustituían) que se recetaban con gran liberalidad a las amas de casa (*mother's little helpers*). Cuando se lanzó el primer ISRS, la fluoxetina (Prozac), “la industria farmacéutica sabía que no podía comercializarlo de la misma manera porque adormecer la infelicidad de alguien tenía mala reputación con las benzodiazepinas (...) había que convencer a las personas de que tenían una enfermedad subyacente y necesitaban tomar los medicamentos” (Kirkey, 2022). Las asociaciones psiquiátricas y médicas contribuyeron a difundir esta narrativa. Moncrieff aclara que no se considera a sí misma contraria al uso de psicofármacos, sino que es partidaria de hacerlo con cautela, bien en caso de condiciones graves, como algunas psicosis, o en momentos de crisis y de forma temporal.

Es importante insistir en que, aunque la polémica haya girado alrededor de este controvertido punto, la revisión de Moncrieff et al. no analizó la eficacia de los ISRS, sino más bien la posibilidad de que su mecanismo de acción sea el que se ha venido creyendo que era. Pero, en opinión de la autora, no se trata solo de que los antidepresivos funcionen, sino que importa mucho cómo funcionan (2022b). Si no están corrigiendo un desequilibrio en los niveles de serotonina, ¿qué es lo que están haciendo? Porque el hecho es que se trataría de medicamentos que cambian la química cerebral y que su uso suele prolongarse en el tiempo.

La autora plantea que los antidepresivos, como otras sustancias psicoactivas, producen cambios mentales, incluido el embotamiento afectivo, que, junto con los efectos secundarios físicos (como la sequedad de boca, o las náuseas...), pueden favorecer un efecto placebo amplificado. Por otro lado, tampoco su atribuida eficacia sería tan clara, ya que los estudios que se mencionan para defenderla encuentran con frecuencia una diferencia entre el grupo experimental (el que toma el fármaco) y el control (el grupo placebo) de menos de 2 puntos en la Escala de Hamilton de Depresión, una diferencia que puede ser significativa desde el punto de vista estadístico, pero que clínicamente resultaría irrelevante (Cuijper y Cristea, 2015; Hengartner et al, 2020; Rush et al, 2021). Sobre algunos de los problemas relativos a los estudios de eficacia de los antidepresivos hablamos en esta sección hace algún tiempo (de Celis Sierra, 2019).

La clave del consentimiento informado

Si la hipótesis serotoninérgica de la depresión solo era una *leyenda urbana* y hablar de serotonina en relación a la depresión es equivalente a desenterrar la idea de la existencia de *bilis negra*, cuesta entender que la reacción a la revisión de Moncrieff et al haya sido tan intensa (por cierto, a punto de publicarse este número sale a la luz un nuevo trabajo en *Biological Psychiatry* que dice aportar “clara evidencia” de la hipótesis serotoninérgica de la depresión [Erritzoe et al, 2022], ¿será que hemos enterrado antes de tiempo la teoría galénica humoral?).

Podemos entender parcialmente la reacción porque la idea de que se pueda menoscabar la confianza del público en los medicamentos psiquiátricos es algo que genera preocupación en muchos profesionales en salud mental que encuentran en los psicofármacos herramientas útiles para abordar el sufrimiento de sus pacientes. Y no se trata de negar su utilidad de manera general, más en estos momentos donde el acceso a otros recursos, como la psicoterapia, es especialmente difícil en la sanidad pública, esquilada tras los sucesivos recortes. Sabemos que no todo el mundo se puede permitir un tratamiento psicoterapéutico y que muchas veces este no es suficiente o eficaz para abordar ciertos problemas. La situación ideal sería que, para ser coherentes con un modelo bio-psico-social tan citado como ausente, el abordaje psicofarmacológico fuera solo una herramienta más, usada de manera limitada y no necesariamente la única, como sucede tantas veces. El hecho es que tenemos demasiadas personas tratadas de manera crónica con psicofármacos cuyos efectos a largo plazo desconocemos, entre otras cosas porque los ensayos clínicos que los evalúan tienen una duración de unos pocos meses.

Lo mínimo que se puede pedir es que las personas que tomen antidepresivos tengan a su disposición toda la información disponible, en qué evidencia se basa la indicación, qué efectos adversos se conocen, qué es lo que aún no se sabe. No podemos sustraer a los psicofármacos de los principios del consentimiento informado, tomando decisiones por los pacientes en base a mecanismos que ni siquiera conocemos bien. Quizás haya menos personas que quieran tomar ISRS u otros antidepresivos después de tener toda la información sobre los datos disponibles y la incertidumbre existente y también que otros, que opten por tomarlos, puedan hacer un uso más racional de este recurso y evitemos parte de la iatrogenia que está empezando a reconocerse, como es el caso de algunos testimonios de dependencia de los psicofármacos que aparecen en documentales como el reciente *Medicating Normal* (2021), o el síndrome de abstinencia prolongado tras la retirada de antidepresivos que a veces se confunde con una recidiva de la condición por la que se inició su uso (Davies y Read, 2019).

Referencias

- Agencia Europea del Medicamento. (11 de junio, 2019). *New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac_en.pdf
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. A., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Eggeer, M., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A. y Geddes, J. R. (21 de febrero de 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*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Davies, J. y Read, J. (2019). A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addictive Behaviors*, 97, 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
- de Celis Sierra, M. (2018). El último metaanálisis sobre antidepresivos: Nada nuevo bajo el sol. *Clínica Contemporánea*, 9(1), Artículo E7. <https://doi.org/10.5093/cc2018a7>
- Cuijpers, P. y Cristea, I. A. (2015). What if a placebo Effect explained all the activity of depression treatments? *World Psychiatry*, 14(3), 310-311. <https://doi.org/10.1002/wps.20249>

- Cunningham, L. y Ractliffe, W. (2022). *Medicating normal* [Documental]. Periscope Moving Pictures.
- Dikson, E. J. (30 de julio, 2022). Who Is the Psychiatrist Behind the Antidepressant Study Taking Over Right-Wing Media? *Rolling Stone*. <https://www.rollingstone.com/culture/culture-news/ssri-right-wing-attack-joanna-moncrieff-1388067/>
- Erritzoe, D., Godlewska, B. R., Rizzo, G., Searle, G. E., Agnorelli, A., Lewis, Y., Ashok, A. H., Colasanti, A., Boura, I., Farrell, C., Parfit, H., Howes, O., Passchier, J., Gunn, R. N., Nutt, D. J., Cowen, P. J., Knudsen, G. y Rabiner, E. A. (29 de octubre, 2022). Brain serotonin release is reduced in patients with depression: A [11C]Cimbi-36 PET study with a D-amphetamine challenge. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.10.012>.
- Hengartner, M. P., Jakobsen, J. C., Sørensen, A. y Plöderl, M. (2020). Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *PLoS ONE*, 15(2), e0229381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229381>
- Kirkey, S. (16 de septiembre, 2022). Doctors have stopped believing that ‘chemical imbalance’ causes depression. They didn’t tell us. *National Post*. <https://nationalpost.com/health/serotonin-chemical-imbalance-depression>
- Moncrieff, J. (2008). *The myth of the chemical cure*. Palgrave Macmillan.
- Moncrieff, J. (2013). *The bitterest pills*. Palgrave Macmillan.
- Moncrieff, J. (2015). Antidepressants: Misnamed and misrepresented. *World Psychiatry*, 14(3), 302–303. <https://doi.org/10.1002/wps.20243>
- Moncrieff, J. (3 de agosto, 2022a). ‘First they ignore you. Then they ridicule you. And then they attack you ...’ [Entrada de blog]. *Joanna Moncrieff*. <https://joannamoncrieff.com/2022/08/03/first-they-ignore-you-then-they-ridicule-you-and-then-they-attack-you/>
- Moncrieff, J. (17 de agosto, 2022b). Why it is important to discuss what antidepressants do [Carta al editor]. *British Medical Journal*. <https://www.bmj.com/content/378/bmj.o1993/rr-0>
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P. y Horowitz, M. A. (2021). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Moncrieff, J. y Horowitz, M. (20 de julio, 2022). Depression is probably not caused by a chemical imbalance in the brain – new study. *The Conversation*. <https://theconversation.com/depression-is-probably-not-caused-by-a-chemical-imbalance-in-the-brain-new-study-186672>
- Pies, R.W. (11 de julio, 2011). Psychiatry’s new brain-mind and the legend of the “chemical imbalance”. *Psychiatric Times*. <https://www.psychiatrictimes.com/view/psychiatrys-new-brain-mind-and-legend-chemical-imbalance>
- Pies, R. W. y Dawson, G. (6 de diciembre, 2022). Serotonin or not, antidepressant work. *Psychiatric Times*, 39(9). <https://www.psychiatrictimes.com/view/serotonin-or-not-antidepressants-work>
- Public Health England. (2020). *Prescribed medicines review: summary*. <https://www.gov.uk/government/publications/prescribed-medicines-review-report/prescribed-medicines-review-summary>
- Royal College of Psychiatrists. (2020). *Stopping Antidepressants*. https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/mental-health/treatments-and-wellbeing/print-outs/stopping-antidepressant-printable.pdf?sfvrsn=2c9a63e0_2
- Rush, A. J., South, C., Jain, S., Agha, R., Zhang, M., Shrestha, S., Khan, Z., Hassan, M. y Trivedi, M. H. (2021). Clinically Significant Changes in the 17- and 6-Item Hamilton Rating Scales for Depression: A STAR*D Report. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 2333–2345. <https://doi.org/10.2147/NDT.S305331>
- Sharma, T., Guski, L. S., Freund, N. y Gotzsche, P. (2016). Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *British Medical Journal*, 352, i65. <https://doi.org/10.1136/bmj.i65>