

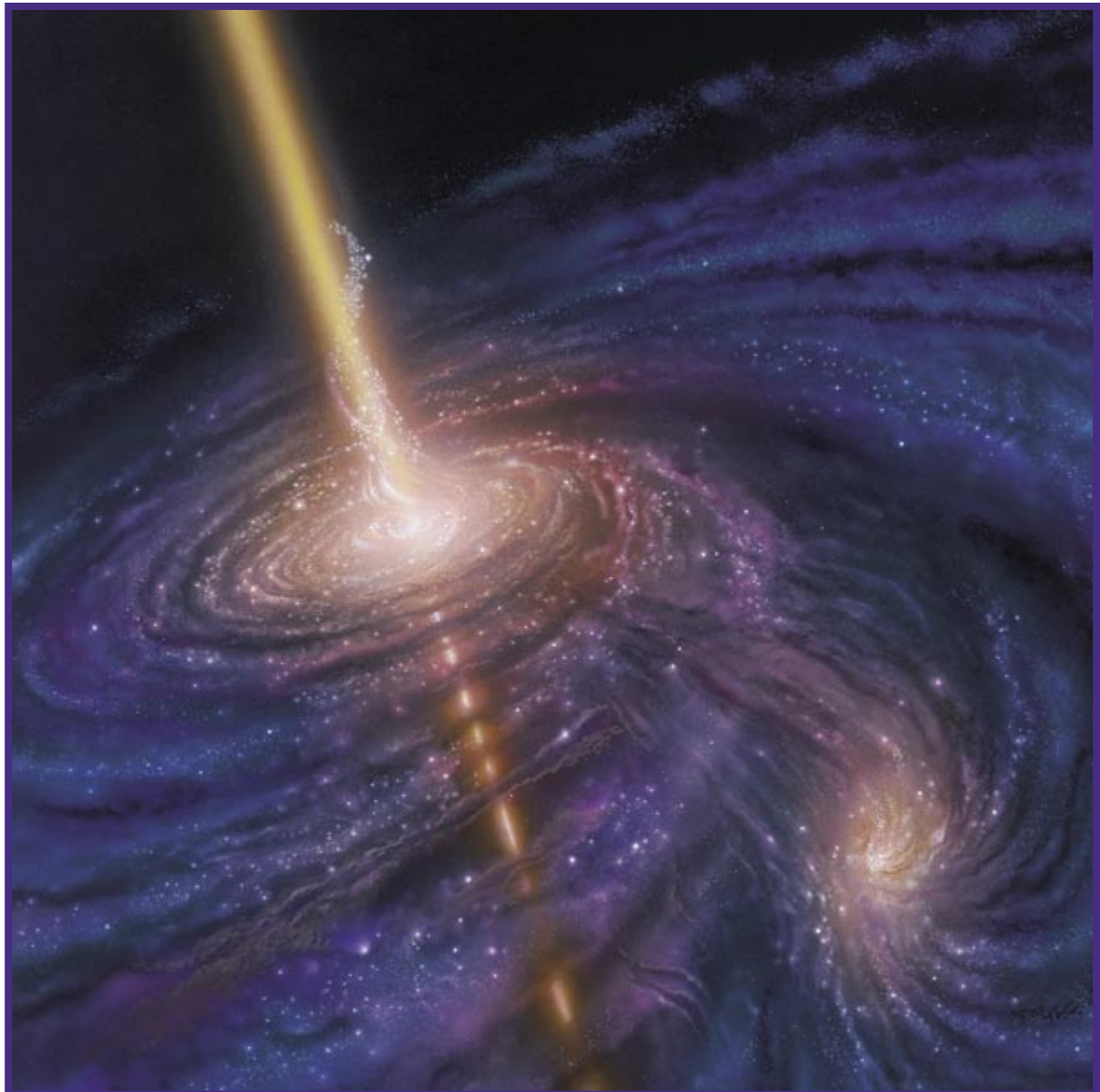
INVESTIGACION *y* CIENCIA

UNIFICACION DE LAS FUERZAS FUNDAMENTALES

NEUROBIOLOGIA DE LA DEPRESION

EL ALCOHOL EN EL MUNDO OCCIDENTAL

Edición española de
**SCIENTIFIC
AMERICAN**



CUASARES

AGOSTO 1998
800 PTAS.

4

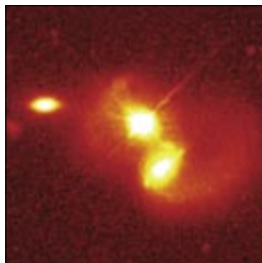


Neurobiología de la depresión

Charles B. Nemeroff

Sea cual sea su causa, la depresión surge en última instancia de cambios bioquímicos en el cerebro que provocan una profunda tristeza, pérdida de gusto por las cosas, culpabilidad, pensamientos de muerte y otros síntomas. La investigación sobre los fundamentos neurológicos permite abrigar esperanzas sobre un tratamiento más eficaz.

14



Una nueva mirada a los cuásares

Michael Disney

Los cuásares, los objetos más luminosos del universo, apenas si superan el tamaño de nuestro sistema solar. Confirmar su mera existencia constituyó un duro reto para la física. Parece que la mayoría de los cuásares saca su energía de la absorción de estrellas enteras por un agujero negro en el interior de galaxias que chocan, pero quedan aún muchas incógnitas.

22

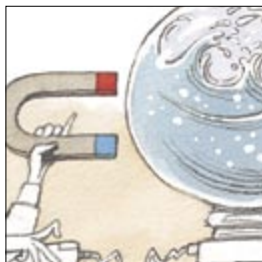


Acuicultura de camarones y ambiente

Claude E. Boyd y Jason W. Clay

Criar camarones y langostinos en estanques elimina la muerte indiscriminada de otras especies marinas que produce la pesca de arrastre. Por desgracia, la práctica genera sus propios problemas ambientales. En este artículo, un acuicultor y un conservacionista explican la transformación de la acuicultura de peneidos en empresa respetuosa con el medio.

44

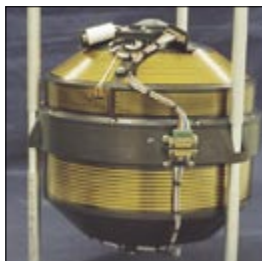


Computación cuántica con moléculas

Neil Gershenfeld e Isaac L. Chuang

Nuestros superordenadores más veloces tardarían miles de millones de años en descomponer en factores primos un número de 400 dígitos. De ese tenor son los desafíos que plantea el desciframiento criptográfico. Sin embargo, con un tipo de ordenador de invención reciente, fundado en interacciones cuánticas, podría ejecutarse la tarea en un año.

50



Gradiometría de gravedad

Robin E. Bell

Las pequeñas alteraciones de la atracción gravitatoria a lo ancho de un paisaje pueden alertar a los geólogos de la existencia de depósitos minerales o petrolíferos enterrados. Antes no era práctico cartografiar esas variaciones minúsculas, pero unos nuevos sensores que se crearon para los submarinos durante la guerra fría han renovado el interés por dicha técnica.

56

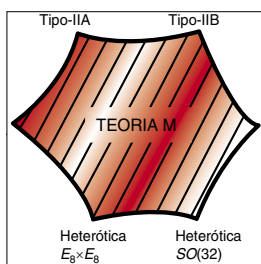


El alcohol en el mundo occidental

Bert L. Vallee

La humanidad lleva más de diez mil años degustando el alcohol para aliviar la sed y puede que para algo más. Hubo un tiempo en que el agua potable casi no existía y las bebidas fermentadas tenían la ventaja de ser seguras y nutritivas. La cambiante historia del alcohol desde sus orígenes hasta nuestros días.

62

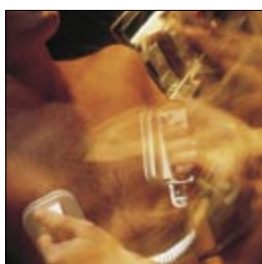


Unificación y dualidad en teoría de cuerdas

Luis E. Ibáñez Santiago

Uno de los objetivos codiciados por los físicos desde hace más de cien años es la consecución de una teoría última de todas las leyes de la naturaleza. Las teorías de cuerdas son las más firmes candidatas para lograr una descripción unificada de todas las interacciones fundamentales. Constituyen, sin embargo, aspectos parciales de la teoría M.

70

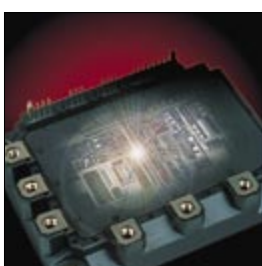


Desfibrilación y reanimación

Mickey S. Eisenberg

Los desfibriladores eléctricos sacuden los corazones en caótica convulsión para ayudarlos a recobrar el orden. La evolución continua de estos dispositivos, cada vez más fáciles de usar y de transportar, deberá salvar aún más vidas. En su colaboración complementaria, Carl E. Bartecchi describe cómo responder a una urgencia cuando no se tiene un desfibrilador a mano.

76



Así funciona el supertransistor

B. Jayant Baliga

Aunque raras veces se reconozca, la invención del transistor en los Laboratorios Bell, allá por los años cincuenta, provocó una doble revolución: primera, la progresiva miniaturización; segunda, el desarrollo de transistores de magnitud creciente, capaces de manejar mayores potencias eléctricas. El transistor bipolar de puerta aislada está transformando la electrónica de potencia.

SECCIONES

3 HACE...

30 PERFILES

32 CIENCIA Y SOCIEDAD

42 DE CERCA

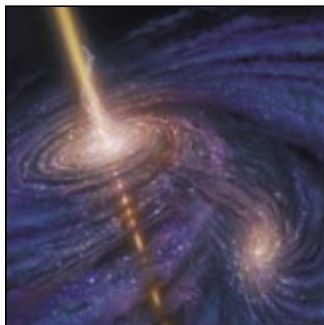
84 TALLER Y LABORATORIO

86 JUEGOS MATEMÁTICOS

88 NEXOS

90 LIBROS

96 IDEAS APLICADAS



Portada: Recreación artística de Don Dixon

PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Página	Fuente
5	Museo Van Gogh/Fundación Vincent Van Gogh, Amsterdam; extraído de <i>Darkness Visible</i> © 1990 Random House (contraportada)
6	Jennifer C. Christiansen
7	Carol Donner
8-9	Tomo Narashima
10-11	Lewis R. Baxter, Jr., © 1985 <i>Archives of General Psychiatry</i> (izquierda); Wayne C. Drevelt
14-15	Don Dixon (izquierda); John Bahcall, Instituto de Estudios Avanzados y NASA (derecha)
16-17	Laurie Grace (arriba); John Bahcall y NASA (abajo a y b), Michael Disney y NASA (c) y Kim McLeod y NASA (d)
18	Cortesía de Holland Ford; Observatorio Nacional de Astronomía Óptica y NASA; Laurie Grace (gráfica)
22	Roberto Osti (ilustración); Conner Bailey (fotografía)
24	C.C. Lockwood, <i>Bruce Coleman Inc.</i>
25	Roberto Osti (arriba); Cortesía de Harlingen Shrimp Farms (centro, izquierda); Conner Bailey (centro, derecha y abajo, izquierda) y Alfredo Quarto (abajo, derecha)
26-27	Mickey Gibson, <i>Earth Scenes</i> (arriba, izquierda); Alfredo Quarto (arriba, derecha); Jennifer C. Christiansen; fuente: FAO (abajo)
28	Cortesía de Claude E. Boyd
29	Cortesía de Jason W. Clay
44-45	Dusan Petricic
46	Dusan Petricic; Neil Gershenfeld y Yael Maguire (recuadro)
47-49	Dusan Petricic
51	Instituto de Geofísica Eötvös Loránd
52	Mark Gerber
53	Mark Rankin (izquierda), Lockheed Martin Federal Systems (derecha)
54	Mark Gerber
55	Fuente: Robin E. Bell
56-57	Bryan Christie
58	Bryan Christie; fuente: <i>Food: The Gift of Osiris</i> , Vol. 2, <i>Academic Press</i> , 1977
59	Steve Borack (fotografía de la edición 1512); Biblioteca de Medicina F. A. Countway
60	<i>Journal of studies on alcohol</i> , Universidad Rutgers
61	Biblioteca del Congreso
62-69	Luis E. Ibáñez Santiago
70-71	Lien/Nibauer Photography
72	<i>Arizona Medicine</i> (izquierda), Upi/Corbis-Bettmann (derecha)
73	<i>Journal of the American Medical Association</i> (arriba), Bryan Christie (abajo)
74-75	Dana Burns-Pizer
76-77	Tony Stone Images (izquierda), Fuji Electric Co. Ltd. (inserto), Kim Kulish (arriba derecha), Black & Decker (centro izquierda), Crandall <i>Image Works</i> (centro derecha), Mark Joseph (abajo)
78-79	Jared Schneidman Design
80	Heartstream
81	Jared Schneidman Design
82	Timothy Archibald

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Esteban Santiago: *Neurobiología de la depresión*; Mónica Murphy: *Una nueva mirada a los cuásares*; Joandmènc Ros: *Acuicultura de camarones y ambiente*; M.^a Victoria Gracia: *Computación cuántica con moléculas*; Juan Pedro Campos: *Gradiometría de gravedad*; Carmina Fuster: *El alcohol en el mundo occidental*; Ana M.^a Rubio: *Desfibrilación y reanimación*; Luis Bou: *De cerca y Juegos matemáticos*; Angel Garcimartín: *Perfiles*; J. Vilardell: *Hace..., Taller y laboratorio e Ideas aplicadas*; José M.^a Valderas Martínez: *Nexos*

INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén

EDICIONES José María Valderas, *director*

ADMINISTRACIÓN Pilar Bronchal, *directora*

PRODUCCIÓN M.^a Cruz Iglesias Capón

Bernat Peso Infante

SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez

EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.^a – 08021 Barcelona (España)

Teléfono (93) 414 33 44 Telefax (93) 414 54 13

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie

BOARD OF EDITORS Michelle Press, *Managing Editor*; Philip M. Yam, *News Editor*;

Ricki L. Rusting, Timothy M. Beardsley y Gary Stix, *Associate Editors*;

Carol Ezzell; W. Wayt Gibbs; Alden M. Hayashi; Kristin Leutwyler;

Madhusree Mukerjee; Sasha Nemecek; David A. Schneider;

y Glenn Zorpette

Marguerite Holloway, Steve Mirsky y Paul Wallich, *Contributing Editors*

PRODUCTION Richard Sasso

PUBLISHER Joachim P. Rosler

CHAIRMAN AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER John J. Hanley

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.

Muntaner, 339 pral. 1.^a

08021 Barcelona (España)

Teléfono (93) 414 33 44

Fax (93) 414 54 13

Precios de suscripción, en pesetas:

	Un año	Dos años
España	8.800	16.000
Extranjero	11.150	20.700

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 800 pesetas

Extraordinario: 1.000 pesetas

—El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

DISTRIBUCION

para España:

MIDESA

Carretera de Irún, km. 13,350

(Variante de Fuencarral)

28049 Madrid Tel. (91) 662 10 00

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.

Muntaner, 339 pral. 1.^a – 08021 Barcelona

Teléfono (93) 414 33 44

PUBLICIDAD

GM Publicidad

Francisca Martínez Soriano

Menorca, 8, semisótano, centro, izquierda.

28009 Madrid

Tel. (91) 409 70 45 – Fax (91) 409 70 46

Cataluña y Baleares:

Miguel Munill

Muntaner, 339 pral. 1.^a

08021 Barcelona

Tel. (93) 321 21 14

Fax (93) 414 54 13

Difusión controlada 

Copyright © 1998 Scientific American Inc., 415 Madison Av., New York N. Y. 10017.

Copyright © 1998 Prensa Científica S. A. Muntaner, 339 pral. 1.^a 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista. El nombre y la marca comercial SCIENTIFIC AMERICAN, así como el logotipo correspondiente, son propiedad exclusiva de Scientific American, Inc., con cuya licencia se utilizan aquí.

ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Filmación y fotocompos reproducidos por Dos Digital, Zamora, 46-48, 6ª planta, 3ª puerta - 08005 Barcelona

Imprime Rotocayfo, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

HACE...

...cincuenta años

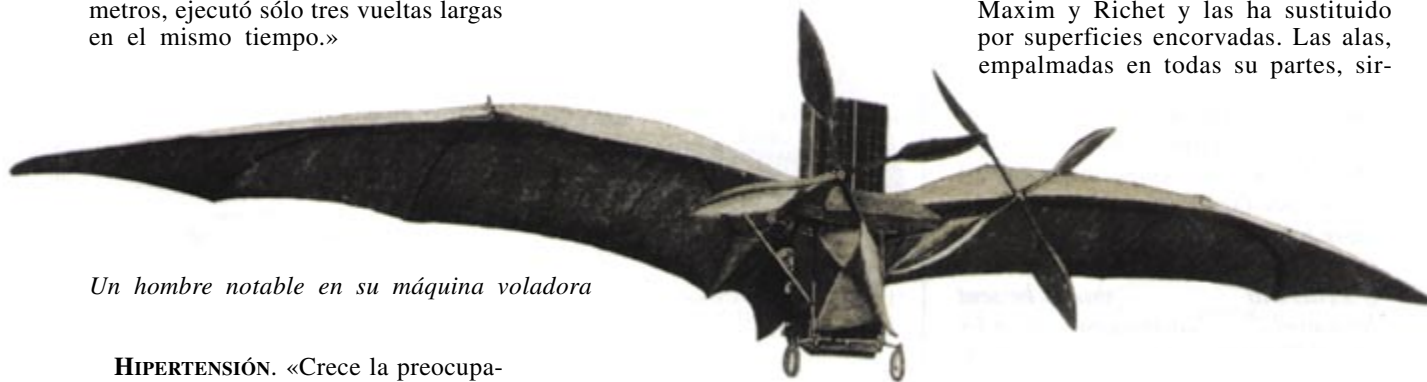
IDIOMA APÍCOLA. «Karl von Frisch, en sus estudios sobre las abejas melíferas, descubrió que las que regresan de una fuente alimentaria ejecutan para el resto de la colmena unos movimientos especiales, que él llamó danzas. De éstas distinguió dos clases: la circundación (*Rundtanz*), en que la abeja describe círculos, y el contoneo (*Schwänzeltanz*), cuando se mueve hacia adelante, agitando el abdomen y gira. Demostró von Frisch que la circundación sirve para indicar que la fuente está a menos de unos 100 metros, en tanto que en la danza de contoneo la frecuencia de giros revela la distancia. Si la fuente se halla a unos 100 metros, la abeja ejecuta unas diez vueltas cortas en 15 segundos. Para indicar una distancia de 3000 metros, ejecutó sólo tres vueltas largas en el mismo tiempo.»

una cantidades de materias de digestión difícil y de poca aplicación después en la vida. Muchos niños delicados y de temperamento nervioso se han derrumbado ante el esfuerzo; los terribles deberes diarios han desarrollado muchas de las enfermedades nerviosas a las que la actual generación es tan susceptible. No obstante, los americanos se están percatando de los perniciosos efectos de desarrollar la mente a expensas del cuerpo; en los diez años desde que se introdujo la gimnasia alemana, la preparación física ocupa un lugar en los planes de estudio de la mayoría de las instituciones de enseñanza más importantes.»

¿MULTIPLEXADO PRECURSOR? «El inventor monsieur Mercadier no ceja

Bausch & Lomb Optical Company, de Rochester (Nueva York), son invención del profesor Ernst Abbe, de Jena, a quien la ciencia de la óptica debe tantos progresos. Los tres principales defectos de los gemelos de campaña ordinarios se corrigen merced al uso de dos parejas de prismas, que enderezan la imagen invertida formada por el objetivo, acortan en dos tercios el telescopio y separan más los objetivos que la distancia entre los oculares, con lo que aumenta el efecto estereoscópico.»

UNA IDEA PARA VOLAR. «¿Permitirá al fin el 'Avión', un aparato ideado y construido por monsieur Clément Ader, ingeniero francés, que el hombre haga realidad el sueño de Icaro? Quizá. Ader ha abandonado las superficies planas del aparato de Maxim y Richet y las ha sustituido por superficies encorvadas. Las alas, empalmadas en todas su partes, sir-



Un hombre notable en su máquina voladora

HIPERTENSIÓN. «Crece la preocupación frente a la vulnerabilidad a la alta presión sanguínea y al endurecimiento de las arterias. Los certificados de defunción muestran que la asociación de ambos trastornos matan del orden de 600.000 personas al año en Norteamérica. Desde el siglo XVIII, la esperanza de vida ha subido en EE.UU. de los 39 a los 57 años, fundamentalmente gracias a la victoria sobre la viruela, el tifus, la tuberculosis, la peste, la difteria y, más recientemente, la neumonía y las infecciones estreptocócicas. El retroceso de esas enfermedades ha permitido que la gente viva hasta las edades en que la hipertensión y la arteriosclerosis se cobran más víctimas.»

...cien años

TRABAJOSA LABOR ESCOLAR. «Se ha considerado un método de enseñanza educativa perfectamente adecuado el atiborrar y recargar sus cerebros con

en sus experimentos en la línea París-Burdeos. Providos de unos interesantes instrumentos, llamados duodecaplex, doce transmisores Morse pueden trabajar simultáneamente sobre un solo conductor, enviando cada uno sus señales al receptor correcto al otro extremo de la línea. Cada transmisor recibe una corriente a través de un diapasón que emite una nota especial, y cuya vibración se mantiene eléctricamente. Esas vibraciones provocan la resonancia en el circuito receptor adecuado. La separación de la señales parece que es perfecta, sin que ningún receptor acuse señales no destinadas a él.» [Nota de la redacción: Este instrumento presagia las técnicas de multiplexado empleadas en los sistemas de voz analógicos y digitales.]

OPTICA MEJOR. «Los nuevos gemelos de campaña Zeiss, fabricados por

ven para la sustentación y no baten. En la versión que ilustramos, la envergadura es de casi 15 m. La potencia motriz es suministrada por vapor, empleándose alcohol como combustible.»

...ciento cincuenta años

BUMERÁN ABORIGEN. «El bumerán es un curioso instrumento que los negros australianos emplean como arma ofensiva; en sus manos, ejecuta las acciones más prodigiosas y maravillosas. En sí el instrumento es un trozo de madera delgado y curvo de hasta casi un metro de longitud y unos cinco centímetros de ancho, con un canto levemente redondeado y el otro muy plano. Un aborigen puede arrojar semejante arma de modo que describa una circunferencia completa en el aire, cuyo perímetro muchas veces es del orden de los doscientos cincuenta metros.»

Neurobiología de la depresión

En los últimos años se ha intensificado la búsqueda de las bases biológicas de la depresión, gracias a cuya investigación empiezan a configurarse planteamientos prometedores para el futuro de una enfermedad a menudo letal

Charles B. Nemeroff

En *Visible oscuridad*, libro autobiográfico, recuerda el novelista William Styron con trazos escalofriantes el estado de su mente durante una fase de depresión:

El psiquiatra me preguntó entonces si tenía tendencias suicidas. A regañadientes, le contesté que sí. No entré en detalles; me pareció que era superfluo. Así, no le conté que muchas cosas de la casa se habían convertido en instrumentos potenciales de mi propia destrucción: en las vigas del ático (y un par de árboles del jardín) veía el poste donde colgarme; en el garaje, el lugar para inhalar monóxido de carbono; en la bañera, donde desangrarme por las venas cortadas. Los cuchillos alineados en el mueble de la cocina señalaban un solo camino. Me atraía con intensidad la muerte por infarto, que me liberaría de tomar una decisión. Había incluso acariciado la idea de buscarme una pulmonía paseándome por el bosque en mangas de camisa un día lluvioso y crudo de invierno. Tampoco había descartado un accidente, lanzándome bajo las ruedas de un camión... Entre fantasías de tan espeluznante jaez —que escandalizarían a cualquier persona normal— se debate la mente de quien sufre una depresión profunda, con algún paralelo quizá con los obsesos sexuales y su imaginación lasciva irrefrenable.

CHARLES B. NEMEROFF ocupa la cátedra Reunette W. Harris de la facultad de medicina de la Universidad de Emory, cuyo departamento de psiquiatría y ciencias del comportamiento dirige.

Del pasaje se desprende que la depresión clínica difiere por completo de la sensación de tristeza que a veces nos invade y del dolor que produce la muerte de un ser querido. Es mucho más extenuante y peligrosa. Esa tristeza profunda va, además, acompañada de diversos síntomas. Junto a las ideas suicidas, algunas personas experimentan un sentimiento de culpabilidad o de inutilidad. A menudo la mente se torna en blanco, con dificultad para pensar o recordar, perdiéndose interés por lo que se hace. Amén de una sensación de ansiedad o de falta de energía vital características, cuesta comer o dormir, cuando no se cae en el extremo opuesto de comida y descanso excesivos.

Se debate a veces si una experiencia negativa contra el propio yo, los pensamientos de autocensura o ciertos procesos biológicos pueden desembocar en una depresión. Puesto que la mente necesita del cerebro, los datos señalan que, al margen de los mecanismos desencadenantes, en los últimos tramos que llevan a la depresión han de intervenir cambios bioquímicos de dicho órgano. Son estos cambios los que en última instancia explican esa tristeza profunda y otros rasgos distintivos de la depresión. El alcance de estas alteraciones sigue siendo objeto de estudio. Sin embargo, sólo en los últimos años se ha progresado en su identificación.

Por decirlo de una manera gráfica, quienes se esfuerzan por desenredar la madeja de la neurobiología de la depresión vienen a ser investigadores ciegos que, tras palpar una misteriosa criatura, pretenden luego armonizar sus deducciones. Podría ocurrir que todos nuestros hallazgos acaben entrecruzándose. Las irregularidades bioquímicas acentuadas en unos depresivos difieren de las exageradas en otros.

Además, la acumulación extraordinaria de datos está generando un optimismo de que los determinantes biológicos de la depresión terminarán por manifestarse; con ello se abrirá el camino para mejorar los métodos de diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad.

Se propone la investigación poder distinguir los rasgos que varían de un enfermo deprimido a otro. La actividad disminuida de un neurotransmisor específico (la molécula portadora de la señal entre células nerviosas) podría ser, quizá, clave en una persona, mientras que, en otra, podría tener mayor peso la hiperactividad de un sistema hormonal (las hormonas circulan por la sangre y pueden actuar lejos del lugar donde se segregan).

Junto a ese objetivo, hemos de citar otro a él vinculado: descubrir marcadores biológicos, sencillos y dotados de capacidad para indicar qué perfil encaja en un paciente determinado; esos marcadores podrían consistir, por ejemplo, en un incremento (o disminución) del nivel de ciertos metabolitos en la sangre, o ser cambios operados en áreas perceptibles del cerebro.

Con los resultados de tales análisis, el psiquiatra podría, en teoría, prescribir la medicación adecuada para la anomalía biológica de su paciente, ni más ni menos que el médico de cabecera cuando, tras realizar las

1. ANCIANO CON LA CABEZA ENTRE LAS MANOS, boceto de Vincent van Gogh de 1882. Guarda estrecha semejanza con el cuadro *Anciano hundido en la tristeza* que el artista pintó en 1889. La imagen podría reflejar la depresión que el propio van Gogh arrastró a lo largo de su vida y le llevó al suicidio en 1890.



Sintomatología de la depresión grave

La Asociación de Psiquiatría Americana considera que una persona tiene el síndrome de depresión clínica si muestra, por lo menos, cinco de los síntomas adjuntos, de forma ininterrumpida y a lo largo de un período de dos semanas. Los síntomas deben causar un pesar profundo o una alteración significativa de la actividad diaria, sin que guarden relación con la medicación, consumo de drogas, una enfermedad (patologías del tiroides) o la pérdida de un ser querido.

—C.B.N

- Animo deprimido la mayor parte del día (en el niño y adolescente, la irritabilidad puede significar un ánimo deprimido)
- Notable disminución del interés o gusto en todas o en la mayoría de las actividades diarias
- Aumento o una disminución desproporcionados del apetito
- Insomnio o sueño excesivo
- Agitación (evidente por el modo de frotarse las manos) o lentitud en los movimientos
- Cansancio inexplicable o pérdida de energía
- Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad
- Indecisión o capacidad disminuida para pensar o concentrarse
- Pensamientos recurrentes de muerte o de suicidio

pruebas pertinentes para detectar el estreptococo en un individuo aquejado de dolor de garganta, receta el antibiótico oportuno. Los psiquiatras han de elegir la medicación antidepressiva apoyados en su buen ojo o en métodos de ensayo y error, una situación ésta que puede dejar inerte, semanas o meses, a un paciente con ideas suicidas antes de dar con el fármaco adecuado. (A menudo se necesita también la psicoterapia, que no basta por sí sola, en particular si la depresión reviste carácter grave.)

La mejora de los tratamientos importa mucho. Aunque los antidepressivos ejercen ahora menos efectos secundarios que antes y resultan de notable ayuda en muchos casos, la depresión sigue causando grandes sufrimientos, pérdida de vidas y decaimiento general.

Se halla muy extendida. Entre el 5 y el 12 por ciento de los hombres y el 10 y el 12 por ciento de las mujeres de los países industrializados sufrirán algún episodio depresivo importante en su vida. En torno a la mitad de ellos sufrirán depresiones en más de una ocasión, y hasta un 10 por ciento (alrededor del 1,0 al 1,5 por ciento de la población de esos países) experimentarán fases maníacas además de las depresivas, lo que se conoce como enfermedad maniaco-depresiva o alteración bipolar. Con la manía se pierden las ganas de dormir y llegan

los delirios de grandeza, la hiperactividad y una propensión a adoptar comportamientos autodestructivos: promiscuidad sexual, gastos incontrolados o conducción temeraria.

Además del dolor y la incapacidad que acarrea, la depresión representa también un peligro para la propia vida. Cada año se suicida un 15 por ciento de las personas que sufren depresión o enfermedad bipolar. En 1996, según datos del Centro Norteamericano para el Control y Prevención de las Enfermedades, el suicidio aparecía en ese país en el noveno lugar entre las causas de muerte (ligeramente por detrás del sida), lo que representó un total de 30.862 personas. Pero se supone que el número real es superior. El suicidio de muchas personas puede atribuirse a otros motivos al objeto de que las familias reciban la prima del seguro o eviten la vergüenza. Por no hablar de una fracción significativa de los accidentes de circulación.

Todo ello ocasiona gastos enormes. Ciñéndonos a los Estados Unidos, el monto de 1992 se elevó a un total de 43.000 millones de dólares, asociados en su mayor parte a una pérdida o merma de rendimiento. Se acumulan las pruebas del incremento del riesgo de infarto y de accidente cerebrovascular por culpa de una depresión severa. No es rara la merma en tiempo y calidad de vida

que sufren quienes, además, padecen cáncer.

Debemos a los expertos en genética algunas de las pruebas más antiguas sobre la existencia de un componente biológico en la depresión de muchos pacientes. La depresión y la depresión maníaca aparecen con frecuencia en el círculo familiar. Hay probabilidad de que los parientes cercanos (hijos, hermanos y padres) de los afectados por la enfermedad depresiva o bipolar en sus formas graves padezcan la misma enfermedad, u otras afines, con una frecuencia mucho mayor que el resto de la población. Los estudios con gemelos idénticos (genéticamente indistinguibles) y no idénticos (cuyos genes no presentan un parecido mayor que el existente en un par de hermanos nacidos en partos distintos) respaldan la tesis del componente hereditario.

La presencia de depresión maníaca en ambos hermanos menudea más en gemelos idénticos que en no idénticos, y su frecuencia se eleva cuando sólo hay depresión.

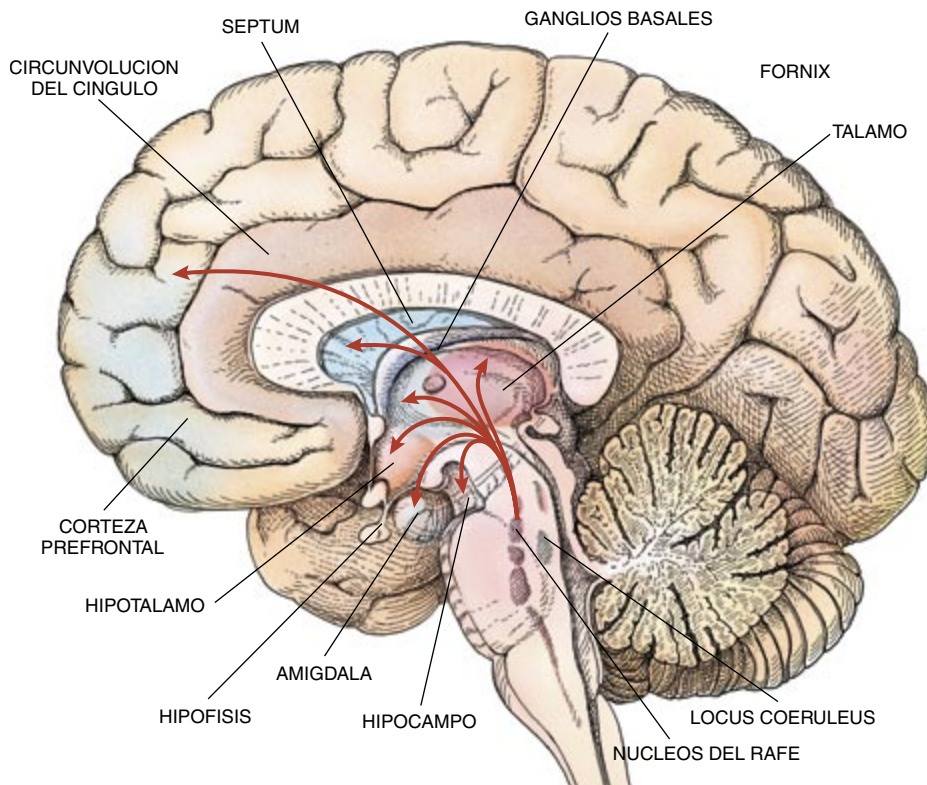
A lo largo de los últimos 20 años se ha empeñado un notable esfuerzo en la identificación de los genes involucrados. Se muestran éstos todavía algo escurridizos, quizá porque en la predisposición a la depresión sean varios los genes implicados; podría darse, además, que cada uno de ellos aportara una pequeña contribución, lo que representaría una dificultad añadida para su detección.

Los informes provisionales de cierta investigación entre la población Amish, con amplio historial maniaco-depresivo, indujeron a pensar en la posibilidad de que el cromosoma 11 contuviera uno o más genes que confiriesen una vulnerabilidad para la enfermedad bipolar. Pero esa idea no ha podido substancarse. Un gen ubicado a lo largo del cromosoma X podría desempeñar algún papel en ciertos pacientes, pero la conexión no parece tan evidente en la mayoría de los afectados por ese mal. Se ha sugerido que diversas regiones del cromosoma 18 y un sitio del cromosoma 21 podrían tener que ver con la vulnerabilidad a la enfermedad bipolar, aunque estos extremos están aún pendientes de confirmación.

Mientras la genética continúa investigando, la neuroquímica sigue su propio paso. Aquí el dominio de estudio son los neurotransmisores. Muchos casos de depresión tienen su origen, al parecer, en alteraciones de circuitos cerebrales que transmiten señales a través de monoaminas, neurotransmisores que poseen un grupo funcional amino. Pese a abarcar entre sus moléculas, derivadas todas ellas de aminoácidos, la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, sólo se dispone de suficiente número de datos sobre la noradrenalina y la serotonina.

Las monoaminas se relacionaron con la depresión en los años cincuenta. Descubrióse entonces que un 15 por ciento de los pacientes hipertensos a los que se recetaba reserpina mostraban una depresión severa. Coincidió con que el fármaco provocaba una caída de monoaminas. Casi simultáneamente, se observó que otro fármaco indicado para el tratamiento de la tuberculosis levantaba el ánimo de pacientes deprimidos. La investigación reveló que este agente inhibía la degradación neuronal de las monoaminas por la enzima monoaminoxidasa; se supuso que el fármaco aliviaba la depresión al bloquear la degradación de las monoaminas, que permanecerían activas en los circuitos cerebrales. Consideradas en su globalidad, de tales observaciones se desprendería que la caída del nivel de monoaminas en el cerebro podría originar una depresión. Surcando en esa línea, se desarrollaron inhibidores de monoaminoxidasas, que se convertirían en la primera clase de fármacos antidepresivos.

De entre las distintas monoaminas, ¿cuáles son las principales en la depresión? En los años sesenta Joseph J. Schildkraut, de la Universidad de Harvard, apostó por la noradrenalina en la hipótesis de las "catecolaminas" en las alteraciones del estado de ánimo. Propuso que la depresión nacía de una carencia de noradrenalina (que es también una catecolamina) en determinados circuitos cerebrales, mientras que el estado maniaco tenía que ver con un exceso de esa substancia. La teoría se ha ido refinando con el tiempo. Se admite que un aumento o un descenso de noradrenalina no llevan aparejados en todos los individuos un cambio en el estado de ánimo. Sin embargo, el nexo propuesto, depleción de noradrenalina y depresión, ha recibido ya abundante apoyo experi-



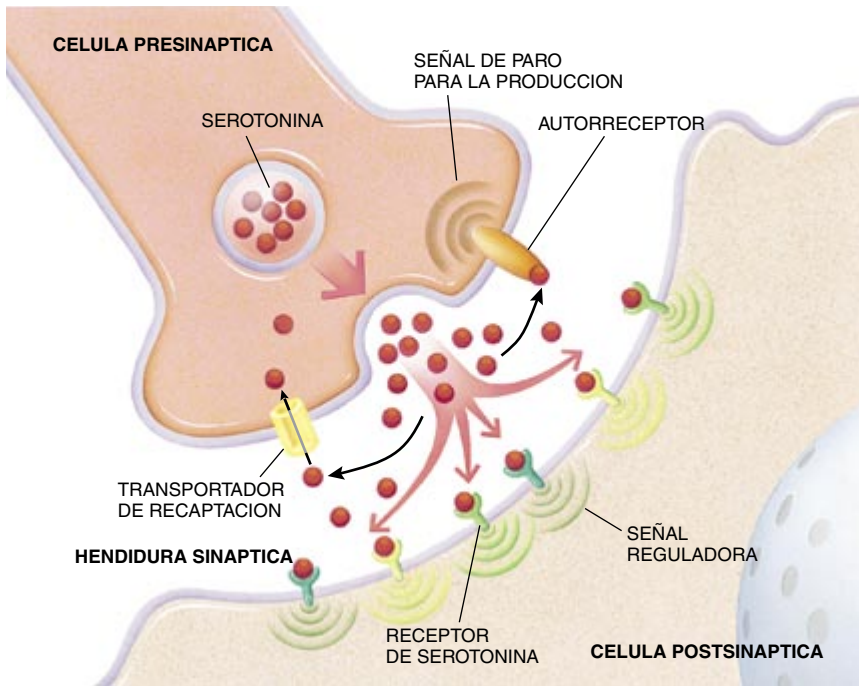
2. LAS AREAS CEREBRALES relacionadas con el estado de ánimo y otras funciones habitualmente alteradas en individuos deprimidos —tales como el sueño, libido y memoria— aparecen resaltadas. Con la excepción de la hipófisis, se integran en el sistema límbico; todas reciben señales de neuronas que segregan serotonina, noradrenalina o ambas. Una caída de actividad en los circuitos que utilizan serotonina o noradrenalina favorece la depresión. Se indican algunas de las vías de la serotonina (*flechas*). Las células productoras de noradrenalina se proyectan desde el locus coeruleus.

mental. Estos circuitos, que arrancan del troncoencéfalo, en particular del locus coeruleus, se proyectan en el sistema límbico: un grupo de zonas corticales y subcorticales que desempeñan una función significativa en la regulación de las emociones.

Para entender las pruebas que vinculan la noradrenalina con otras monoaminas, conviene saber cómo funcionan dichos neurotransmisores. La zona de contacto entre dos neuronas se denomina sinapsis. Las monoaminas, igual que el resto de los neurotransmisores, pasan de una neurona (la célula presináptica) a otra (célula postsináptica) a través de una pequeña hendidura (hendidura postsináptica). Este tipo de conexión provoca una serie de cambios intracelulares que estimulan o inhiben el disparo de la célula postsináptica. El efecto de los neurotransmisores depende en gran parte de la naturaleza y de la concentración de sus receptores en la célula postsináptica. Los receptores de serotonina, por ejemplo, aparecen bajo la forma de

13 o más subtipos que pueden variar en la sensibilidad a la serotonina y en los efectos que producen.

La intensidad de la señal depende, asimismo, de la cantidad de neurotransmisor liberado y del tiempo que permanece en la hendidura sináptica. Ambas condiciones se hallan relacionadas al menos con dos tipos de moléculas que se encuentran en la superficie de la célula que las libera y que corresponden a los llamados autorreceptores y transportadores. Cuando un autorreceptor se une a moléculas de un neurotransmisor en la sinapsis, los receptores indican a la célula que modere su frecuencia de disparos y, por ende, su liberación de transmisor. Los transportadores bombean físicamente moléculas de neurotransmisores desde la hendidura sináptica a la célula presináptica, un proceso que recibe el nombre de recaptación. La monoaminoxidasa del interior de las células afecta también a los niveles de neurotransmisores, mediante la degradación de monoaminas, reduciendo de este modo el



3. LA SEROTONINA (esferas rojas) segregada por una célula presináptica se une a receptores (matices de verde) sobre una célula postsináptica; insta la excitación de ésta o su inactivación. La respuesta de la célula viene condicionada por la concentración de serotonina en la hendidura y por los tipos de receptores, que los hay al menos en número de 13. Los niveles de serotonina en las sinapsis caen en presencia de dos tipos de moléculas presinápticas: los autorreceptores (naranja) y los transportadores de recapturación (amarillo). Los autorreceptores ordenan la suspensión de la producción celular de serotonina; los transportadores absorben el neurotransmisor. Varios antidepresivos, incluidos el Prozac y el Paxil, aumentan la concentración de serotonina en la sinapsis al inhibir la recapturación.

número de moléculas disponibles para su liberación.

Entre los hallazgos que relacionan bajos niveles de noradrenalina en la sinapsis con la depresión hay un dato que se repite: los marcadores indirectos de niveles de noradrenalina en el cerebro —niveles de sus metabolitos o productos secundarios en material más accesible (líquido cerebrospinal, orina)— suelen ser bajos en los individuos deprimidos. En los estudios postmortem se pone de manifiesto un aumento de la densidad de receptores de la noradrenalina en la corteza de suicidas por depresión.

Quienes no estén familiarizados con la aparición de receptores en la superficie celular podrían atribuir ese incremento de receptores a un contacto mayor entre noradrenalina y sus receptores y a una transmisión de señales más intensa. Pero ese incremento del número de receptores en respuesta reguladora es lo que cabría esperar si las concentraciones de noradrenalina en las sinapsis fueran anormalmente bajas. Cuando la concentración de transmisores decae en las sinapsis, las células postsinápticas

multiplican el número de receptores en un intento compensador de captar cualquier señal emitida.

Un descubrimiento reciente en pro de la hipótesis de la noradrenalina lo tenemos en los nuevos fármacos que bloquean selectivamente la recaptación de noradrenalina; de ese modo elevan el nivel de noradrenalina en las sinapsis. Son antidepresivos eficaces en muchos individuos. La reboxetina es un antidepresivo que se vende ya en algunos países.

Las pruebas que relacionan la noradrenalina con la depresión son sólidas y aumentan por días. Ello no obsta para que la serotonina se haya convertido en la molécula de moda gracias al éxito terapéutico del Prozac y a los antidepresivos afines que modifican los niveles de serotonina. Pero la investigación sobre el papel de la serotonina en los trastornos anímicos se remonta 30 años atrás, cuando los grupos encabezados por Arthur J. Prange, Jr. y Alec Coppen propusieron la hipótesis permisiva. De acuerdo con la misma, la depleción sináptica de serotonina constituía un

agente causal de la depresión, que operaba mediante el fomento o la permisión de la caída en los niveles de noradrenalina.

Un fallo en los circuitos que utilizan serotonina podría en efecto amortiguar la señal de la noradrenalina. Las neuronas productoras de serotonina se proyectan desde los núcleos del rafe, en el troncoencéfalo, hacia neuronas de diversas regiones del sistema nervioso central, incluidas las que segregan noradrenalina o controlan su liberación. La depleción de serotonina podría promover la depresión al afectar también a otros tipos de neuronas. Las células productoras de serotonina se extienden hacia muchas regiones del cerebro que intervienen, así se cree, en la sintomatología depresiva: la amígdala (zona implicada en las emociones), el hipotálamo (involucrado en el apetito, la libido y el sueño) y áreas corticales que participan en la cognición y otros procesos superiores.

Entre las pruebas de la relación entre bajo nivel de serotonina y depresión recordaremos la obtenida en el líquido raquídeo de pacientes deprimidos y, especialmente, de suicidas; ese fluido contiene cantidades reducidas de uno de los principales productos de la degradación de la serotonina, señal de que los niveles de serotonina son bajos también en el cerebro. Además, los niveles de una molécula de superficie, clave para las células liberadoras de serotonina en el cerebro, son inferiores en los pacientes deprimidos que en los sujetos sanos, lo que implica que ha mermado también el número de células serotoninérgicas. Más aún, la densidad de al menos una de las formas del receptor de serotonina —el tipo 2— es mayor en el tejido cerebral obtenido en la necropsia de pacientes deprimidos. Igual que sucedía en los receptores de noradrenalina, esa elevación reguladora evoca una suerte de compensación ante la caída de serotonina en la hendidura sináptica.

Agréguese a lo anterior la notable eficacia terapéutica mostrada por fármacos bloqueantes de transportadores presinápticos, para impedir la recaptación de serotonina de la hendidura sináptica. A finales de los años cincuenta, y aunque entonces se desconocía su mecanismo de acción, los antidepresivos tricíclicos (que deben su nombre a la presencia de tres anillos en su molécula) pasaron a engrosar los inhibidores de la monoaminoxidasa en los estantes

de las farmacias. Andando el tiempo se observó su múltiple acción en el cerebro; entre otras cosas, frenaba la recaptación de serotonina con la consiguiente elevación de los niveles de serotonina en las sinapsis.

Los investigadores veían en el segundo efecto la razón de su acción antidepresiva. No se pudo confirmar hasta la introducción del Prozac y de otros fármacos (Paxil, Zoloft y Luvox), capaces de bloquear a los transportadores responsables de la recaptación de la serotonina sin afectar otras monoaminas del cerebro. Estos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) han terminado por revolucionar el tratamiento de la depresión, merced a su eficacia y levedad de sus efectos secundarios. Effexor y otros antidepresivos de última generación bloquean la recaptación de la serotonina y de la noradrenalina.

La investigación sobre la serotonina ha aportado nuevos criterios para desentrañar la susceptibilidad al infarto y a los accidentes cerebrales que evidencian los deprimidos. La activación y acumulación de plaquetas

promueven la formación de trombos que obstruyen los vasos e impiden el flujo sanguíneo hacia el corazón y el cerebro, con el daño consiguiente para ambos órganos. Por lo observado en varios trabajos de laboratorio, el nuestro incluido, las plaquetas de enfermos deprimidos se muestran muy sensibles a las señales de activación, sin excluir las emitidas por la serotonina, que intensifica la reactividad plaquetaria ante otros estímulos químicos más potentes. Además, las plaquetas de los enfermos deprimidos presentan un número menor de transportadores responsables de la recaptación de la serotonina. Comparadas con las plaquetas de los individuos sanos, las de los pacientes deprimidos podrían hallarse menos capacitadas para absorber la serotonina de su entorno y frenar la exposición a las señales de activación plaquetaria.

El mal funcionamiento de los circuitos de serotonina, de noradrenalina o de ambos favorece la depresión en muchos individuos. Para otras investigaciones, no menos rigurosas, la depresión revela la desregulación de circuitos cerebrales encargados de controlar las actividades de ciertas hormonas. Desde hace tiempo se conocen desarreglos hormonales en los pacientes deprimidos.

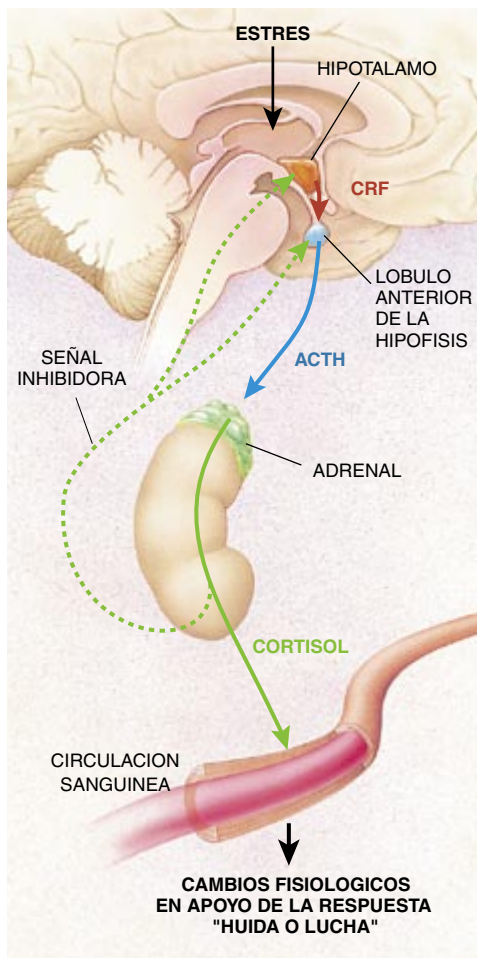
El hipotálamo ocupa un lugar preeminente en la jerarquía de los sistemas reguladores de la

secreción hormonal. Sintetiza y libera péptidos (pequeñas cadenas de aminoácidos) que actúan sobre la hipófisis, en la base del cerebro, estimulando o inhibiendo la liberación hipofisaria de diversas hormonas a la sangre. Estas —hormona del crecimiento, hormona estimuladora del tiroides y hormona adrenocorticotropa (ACTH)— controlan la secreción de otras hormonas de sus glándulas diana. Además de funcionar fuera del sistema nervioso, las hormonas liberadas en respuesta a las hipofisarias ejercen también una función de retroinhibición sobre la hipófisis y el hipotálamo. Allí liberan señales inhibitorias que evitan una síntesis derrochadora.

En numerosas ocasiones se ha comprobado que los pacientes deprimidos presentan una respuesta torpe ante diversas sustancias que estimulan la liberación de la hormona del crecimiento. También reaccionan de forma aberrante ante la sustancia hipotálamica que induce la secreción de la hormona estimuladora del tiroides por la hipófisis. Además, una causa común de la falta de respuesta a los antidepresivos es una insuficiencia tiroidea anterior no diagnosticada.

Se trata de una serie de descubrimientos harto sorprendentes. Con todo, los datos más sólidos apuntan hacia la alteración del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal (HHA), que es el sistema que organiza la respuesta ante el estrés. Cuando se detecta una amenaza contra el bienestar físico o psíquico, el hipotálamo intensifica la síntesis del factor liberador de corticotropina (CRF), que induce la secreción hipofisaria de ACTH. Esta molécula indica que la glándula adrenal libere cortisol. La suma de esos cambios prepara al organismo para la lucha o para la huida; interrumpe, pues, las actividades que distraigan de cuanto no se ordene a la autoprotección. Así, el cortisol refuerza la distribución de combustible para los músculos; el CRF apaga la sensación de hambre y el apetito sexual y eleva el estado de alerta. Una activación crónica del eje HHA, sin embargo, podría sentar las bases de la enfermedad y, según parece, de la depresión.

A finales de los años sesenta y comienzos de los setenta, se advirtió la existencia de una mayor actividad del eje HHA en pacientes deprimidos no sometidos a medicación, reflejado por el aumento de los niveles de cortisol en la orina, sangre y líquido cefalorraquídeo, así como por otros indicadores. Un aluvión de trabajos posteriores confirmarían que muchos



Efectos de la aplicación de CRF al cerebro en los animales

DISMINUCION	AUMENTO
Apetito	Actividad desbordante en el entorno familiar
Sueño	Inhibición en un entorno no familiar
Actividad reproductora	

4. SISTEMA HORMONAL llamado eje hipotálamo-hipofisis-adrenal. Se activa (flechas ininterrumpidas en el diagrama) en respuesta al estrés. De acuerdo con datos cada vez más abundantes, la hiperactividad crónica del eje, y sobre todo la producción exagerada del factor liberador de corticotropina (CRF), favorece la depresión. Se ha comprobado que la inoculación de CRF en el cerebro de los animales de laboratorio produce síntomas (arriba) semejantes a los que se presentan en los individuos deprimidos.

pacientes deprimidos —sobre todo los más graves— presentan una hiperactividad del eje HHA. Observación reiterada una y otra vez en investigación psiquiátrica.

En estudios más pormenorizados del fenómeno se han encontrado alteraciones en cada nivel del eje HHA de pacientes deprimidos. Lo mismo la glándula adrenal que la hipófisis han aumentado su tamaño; aquélla, además, segrega abundante cortisol. Pero mi grupo de trabajo y otros atribuyen a las alteraciones en las neuronas productoras de CRF la hiperactividad del eje HHA y la instauración de los síntomas depresivos.

De forma muy señalada se evidencia en los deprimidos unas concentraciones de CRF en el líquido cefalorraquídeo más altas que en sujetos normales o pacientes de otras afecciones psiquiátricas. El incremento de los niveles de CRF mengua con el tratamiento mediante antidepresivos y mediante una terapia electroconvulsiva eficaz. Más aún, el examen del tejido cerebral procedente de necropsias revela un aumento del número de neuronas productoras de CRF en el hipotálamo y una mayor expresión del gen del CRF (lo que resulta en una síntesis elevada de CRF) en los pacientes deprimidos. Además, la aportación de CRF al cerebro de animales de laboratorio insta un comportamiento arquetípico del deprimido: insomnio, falta de apetito, descenso de la libido y ansiedad.

Los neurólogos no saben cómo ensamblar las contribuciones de la genética y de la bioquímica de monoaminas y hormonas, si es que van siempre de la mano. Con los datos disponibles, sí podemos esbozar un cuadro parcial: los individuos de infancia traumática serán los deprimidos de mañana. A esta hipótesis la llamo modelo diátesis-estrés de las alteraciones del ánimo, para dar fe de la interacción entre experiencia (estrés) y predisposición innata (diátesis).

La observación del carácter familiar de la depresión denota que ciertos rasgos genéticos de las familias interesadas facilitan la depresión. Según cabe suponer, los condicionamientos genéticos rebajan directa o indirectamente los niveles de monoaminas en las sinapsis o incrementan la reactividad del eje HHA ante el estrés. El umbral genético no tiene por qué ser tan bajo que promueva la depresión si no media un estrés serio; pero muy bien podría situarse en un nivel mucho más bajo de haberse vivido experiencias negativas desde muy pronto.

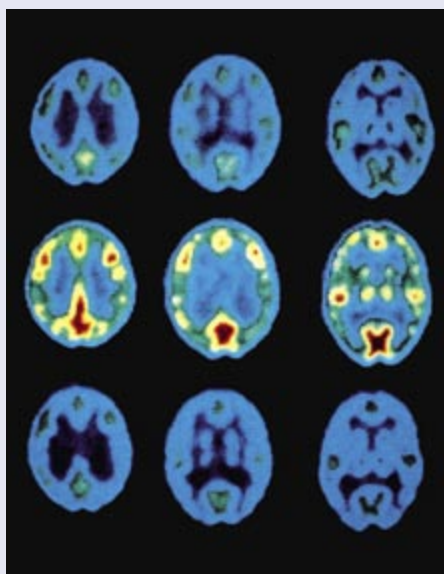
Depresión y nuevas técnicas de formación de imágenes

Gracias a los avances registrados a lo largo de los últimos 15 años en la formación de imágenes podemos ver lo que acontece en el interior cerebral y completar así otros enfoques seguidos en la identificación de las anomalías neurobiológicas que están en la base de la depresión. Estas técnicas permiten descubrir la presencia de marcadores de susceptibilidad anatómicos o funcionales.

Con la técnica de formación de imágenes mediante resonancia magnética se han logrado hallazgos sorprendentes, aunque sus implicaciones prácticas no estén siempre claras. Las imágenes de la sustancia blanca subcortical en los pacientes manícodepresivos (con la enfermedad bipolar), sobre todo en personas de edad, revelan un número altísimo de manchas brillantes en regiones cerebrales que se sabe relacionadas con el estado de ánimo (ganglios basales, tálamo y troncoencéfalo). Las “hiperintensidades” revelan a menudo una pérdida neuronal, aunque seguimos a oscuras sobre los tipos de neuronas que faltan allí.

El volumen de diversas estructuras cerebrales aparece también menguado en pacientes que sufren un largo período de la depresión. Recordaremos el hipocampo, parte del sistema límbico (un conjunto de estructuras implicadas en la emoción y en la memoria). Por ejemplo, en un estudio de mujeres adultas cuya depresión se encontraba en remisión, el hipocampo era menor que en otras mujeres de la misma edad.

La observación guarda coherencia con lo visto en animales, donde una secreción excesiva de cortisol (lo que ocurre en muchos individuos deprimidos) elimina células del hipocampo. Ignoramos si la pérdida neuronal en el hipocampo y otras regiones favorece la depresión, pero es razonable suponer que entre las neuronas afectadas podrían contarse las que responden a la serotonina o a la noradrenalina. La caída



CORTES DE UN BARRIDO CON PET del cerebro de un paciente que pasaba cíclicamente de la depresión (hiler superior) a la euforia (hiler del medio) y de nuevo (hiler de abajo) al estado depresivo. Dichos cortes revelan diferentes patrones de actividad en los dos estados. Los niveles de actividad se indican por una gama de colores que va del azul (bajo) al amarillo y el rojo (alto), pasando por el verde.

Para nosotros, los malos tratos, los abusos y el abandono infantil no sólo activan la respuesta ante el estrés, sino que inducen además una hiperactividad de las neuronas portadoras de CRF; éstas responden ante el estrés y se sobreexcitan en los deprimidos. Si la hiperactividad neuronal del niño persiste en el adulto, estas células hipersensibles reaccionarían enérgicamente incluso ante una situación de moderado estrés. Este efecto, al producirse en personas predispuestas por su propia naturaleza para la depresión, podría desencadenar respuestas neuroendocrinas y de comportamiento características del trastorno que nos ocupa.

Para someter a prueba la hipótesis diátesis-estrés, realizamos una serie de experimentos en los que se privaron de ciertas atenciones a ratas

recién nacidas. Las separamos de sus madres durante breves períodos entre los día 10 y 21 de vida, antes de permitir que viviesen, una vez terminada la lactancia, dentro de una colonia de ratas control. Al llegar a la edad adulta, las ratas privadas de cuidados mostraron claros signos de cambios en las neuronas portadoras de CRF, todos ellos en la dirección observada en los pacientes deprimidos: incremento en la secreción de ACTH inducida por estrés y elevación de las concentraciones de CRF en diversas áreas del cerebro. Eran altos también los niveles de corticosterona (el cortisol de la rata). De esas observaciones se desprendería que en las ratas privadas del cuidado materno había incrementado la expresión del gen CRF con la consiguiente elevación de la pro-