

# Las Moléculas de la Melancolía

## *Un poco de historia*

Desde la más remota antigüedad y en diferentes culturas, existen descripciones del inexplicable fenómeno de la melancolía. Expresadas en lenguaje disímbolo y con interpretaciones diversas destacan: el *Antiguo Testamento*, en particular, el Libro de Job (S. IV a.C) y los escritos de los griegos clásicos (Hipócrates, Homero, Aristóteles, Areteo, Asclepiades, Plutarco y otros).

Cuando a Hipócrates (460-375 a.C.) le piden que diagnostique al filósofo Demócrito, que había enloquecido, lo encuentra rodeado de esqueletos y restos de animales a los que disecaba. Buscaba la sede de la "bilis negra", fuente de la melancolía. Hipócrates encontró razonable y meritoria esta actitud ya que era también la suya: buscar la causa natural.

La palabra melancolía deriva precisamente de este concepto griego de la bilis negra (*melas*-negro, *chole*-bilis) la cual, con muy diversas connotaciones a lo largo de los siglos, ha perdurado hasta nuestros días. En efecto, la última Clasificación de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana se refiere a la melancolía como una de las formas más severas de los trastornos depresivos.

En nuestro territorio, hemos podido constatar que el fenómeno de la depresión tampoco pasó desapercibido por los habitantes de Mesoamérica mucho antes de la llegada de los españoles. Tanto en la cultura del Occidente de México como en la de Oaxaca y la de la Costa del Golfo así como en la civilización maya, encontramos manifestaciones depresivas en esculturas de barro como la que aparece en la Figura 1, en la que se puede observar que se trata de una mujer en estado puerperal (nótese la vulva abierta y los senos colgados), con una expresión en el rostro de profunda tristeza. La figura es sugestiva de una depresión postparto cuyas causas hormonales son hoy conocidas.

La visión lúcida de la melancolía como enfermedad que tuvieron los griegos, se empañó en el medievo. Los místicos y teólogos de la época tropezaron con una fuente de desorientación: las ideas de culpa y de condenación que tiene el enfermo deprimido. Obsesionado en que ha pecado gravemente, le atribuía a ello la causa de sus males. El melancólico se despre-

cia a sí mismo y para colmo, piensa con insistencia en el suicidio (el mayor de los pecados). No obstante, algunos religiosos de mente esclarecida fueron identificando a la melancolía como algo diferente al pecado y a las tentaciones del demonio.

En el siglo XVI resurgió el concepto de la melancolía como problema médico. En 1621 Robert Burton publicó un libro que influyó en el pensamiento clínico durante dos siglos: *Anatomía de la melancolía*. En el siglo XIX los avances del pensamiento médico se concentraron en Francia. Ahí surgió el concepto de "locura circular" y de su carácter hereditario. La guerra franco-prusiana desplazó hacia Alemania los principales avances científicos y ahí se describieron claramente la melancolía y la manía como fases opuestas de una misma enfermedad. La escuela alemana se mantuvo firme en sus convicciones a pesar de la creciente influencia de Freud y de su teoría psicoanalítica durante las primeras décadas de este siglo.

Emil Kraepelin (1856-1926) sostuvo con vehemencia que las depresiones, en particular las relacionadas a la llamada psicosis maniaco-depresiva eran "endógenas"; es decir, que se debían a una alteración en el funcionamiento del sistema nervioso y estaban vinculadas a factores hereditarios. En esencia, era volver a la antigua interpretación de los griegos: la bilis negra que causa la melancolía. Los descubrimientos científicos de la última mitad de este siglo realizados en distintos países del mundo por diversos grupos de investigadores, parecen haberle dado la razón al talento de los griegos y a la tenacidad de los alemanes.

## *Contribuciones de la serendipia*

Al igual que en otros campos de la ciencia, la serendipia (capacidad de hacer descubrimientos por accidente y sagacidad cuando se está buscando otra cosa), jugó un papel fundamental en la identificación de las moléculas de la melancolía: los neurotransmisores.

Los neurotransmisores son mensajeros químicos cuya función es comunicar entre sí a las células del sistema nervioso. Estas moléculas se sintetizan y se almacenan dentro de la célula nerviosa para ser liberadas y captadas por la terminación nerviosa contigua, o bien, para ser metabolizadas y degradadas por otras moléculas que se conocen como enzimas. Una

enzima importante en este proceso es la monoaminoxidasa (MAO).

¿Por qué se pensó que los neurotransmisores tendrían algo que ver con la melancolía? Por serendipia. Al filo del medio siglo, cuando se empezó a reconocer que la hipertensión arterial era un problema de salud importante, los científicos de la época se dieron a la tarea de purificar al alcaloide de una planta que los curanderos de la India usaban desde tiempo inmemorial: la Rauwolfia Serpentina (Figura 2). El alcaloide de la Rauwolfia, la reserpina, mostró ser sumamente efectivo para bajar la presión arterial pero también mostró efectos indeseables no previstos.

En los pacientes que tomaban reserpina para el tratamiento de su hipertensión arterial se observó que presentaban pérdida de apetito, insomnio, decaimiento, desinterés por la actividad sexual, incapacidad para el trabajo y una tristeza profunda. La reserpina los volvía melancólicos.

Casi simultáneamente en los sanatorios para enfermos tuberculosos, todavía abundantes en esa época, se empezó a usar un nuevo medicamento que parecía ser muy prometedor para el tratamiento de la tuberculosis: la isoniacida. Para su sorpresa, los médicos observaron que los pacientes tuberculosos tratados con isoniacida mostraban una alegría y un optimismo inusitados, y se volvían hiperactivos al grado de no poder mantener el reposo que seguía siendo el principal tratamiento de la tuberculosis. Los pacientes tratados con isoniacida desarrollaban estados eufóricos.

Estas observaciones clínicas despertaron de inmediato el interés y la curiosidad de los científicos, quienes se avocaron a estudiar el cerebro de ratas melancólicas tratadas con reserpina y de ratas eufóricas tratadas con isoniacida. Los hallazgos

fueron contundentes: en el primer grupo había una disminución franca de dos neurotransmisores (norepinefrina y serotonina); en tanto que en el segundo grupo ambos estaban aumentados.

Un principio de la biología sostiene que la abundancia o escasez de cualquier sustancia en un órgano o tejido en un momento dado, es resultado de qué tanto se elabora, cuánto se almacena y qué tan rápido se usa o se destruye. Las investigaciones subsecuentes mostraron que la reserpina impide el almacenamiento de estas moléculas en las terminaciones nerviosas, y que la isoniacida impide su destrucción, al inhibir a la enzima MAO que es una de las responsables de su degradación.

Los resultados de estas investigaciones fueron publicados y reproducidos en varios laboratorios de Europa y de Estados Unidos, y han sido aceptados en términos generales por la comunidad científica. Ciertamente el asunto no es tan simple como parece, ni tampoco es este espacio adecuado para ahondar en una discusión demasiado técnica. Baste con señalar que de estos hallazgos iniciales surgió una verdadera revolución en la psiquiatría cuyo significado es equiparable al de las acciones emprendidas por Philippe Pinel (1745-1826) quien en plena Revolución Francesa quitó las cadenas a los enfermos mentales en el Hospital de la Salpêtrière en un acto admirable de libertad y dignidad humanas.

#### *El laboratorio en el estudio del enfermo melancólico*

Los hallazgos anteriormente descritos, constituyeron el punto de partida de una verdadera plétora de investigaciones, cuyo resultado más visible fue el desarrollo de fármacos antidepresivos que aumentaban la disponibilidad de la norepinefrina y de la serotonina en las células nerviosas. Estos fármacos se conocen fundamentalmente como antidepresivos tricíclicos ya que su estructura química tiene tres anillos. Pronto surgieron también los bicíclicos y los tetracíclicos. Asimismo, surgieron otros inhibidores más potentes y específicos de la MAO. Con este nuevo arsenal terapéutico, las perspectivas de los enfermos deprimidos cambiaron radicalmente.

No obstante, las investigaciones clínicas seguían detectando problemas. No todos los pacientes deprimidos respondían bien al tratamiento con antidepresivos, a pesar de que la eficacia terapéutica de estos medicamentos era equivalente a la que habían tenido las sulfas en el tratamiento de las neumonías. Por otro lado, los criterios diagnósticos de la melancolía se refinaron y empezó a hacerse cada vez más evidente que no todas las depresiones eran iguales. En las formas más aparatosas, no había duda, los periodos de depresión y de euforia se alternaban. El término de psicosis maniaco-depresiva cambió por el de trastorno afectivo bipolar. A los pacientes que presentaban episodios depresivos recurrentes se les clasificó como deprimidos unipolares. La psiquiatría tuvo en la década de los años sesenta y setenta un desarrollo impresionante: no sólo había pistas importantes en relación al posible sustrato químico de la melancolía, sino que se contaba también con medicamentos potentes y efectivos, y por añadidura, se había desa-



rrollado un nuevo sistema para clasificar con criterios objetivos a los enfermos que sufrían cambios bruscos e intensos en sus estados de ánimo y en su funcionamiento mental.

Por primera vez en la historia, el laboratorio, que había sido tan importante en otros campos de la medicina, tenía algo que ofrecer a quienes se dedicaban al estudio de los enfermos deprimidos. Mediante técnicas sofisticadas, se podía cuantificar las concentraciones de los neurotransmisores y de sus metabolitos –que son sus productos degradados– en diversos fluidos biológicos: sangre, orina y líquido cefalorraquídeo. Se iniciaba así la búsqueda de “marcadores biológicos” que permitirían identificar, mediante pruebas de laboratorio, el subtipo químico de depresión que tenían los pacientes.

Los primeros resultados que se publicaron a mediados de los años setenta fueron espectaculares. Investigadores en Harvard mostraron que en un grupo de enfermos deprimidos la concentración de un metabolito de la norepinefrina, conocido como MHPG, se encontraba disminuido en la orina. Casi simultáneamente, investigadores del Instituto Karolinska mostraron algo similar en relación a un metabolito de la serotonina, conocido como 5-HIAA, cuantificado en líquido cefalorraquídeo. Nuestros estudios realizados aquí en México también mostraron que, en efecto, un grupo de pacientes deprimidos tenía niveles bajos de MHPG en la orina.

Sin embargo, el MHPG no parecía ser capaz de discriminar con suficiente potencia a los enfermos deprimidos de los suje-

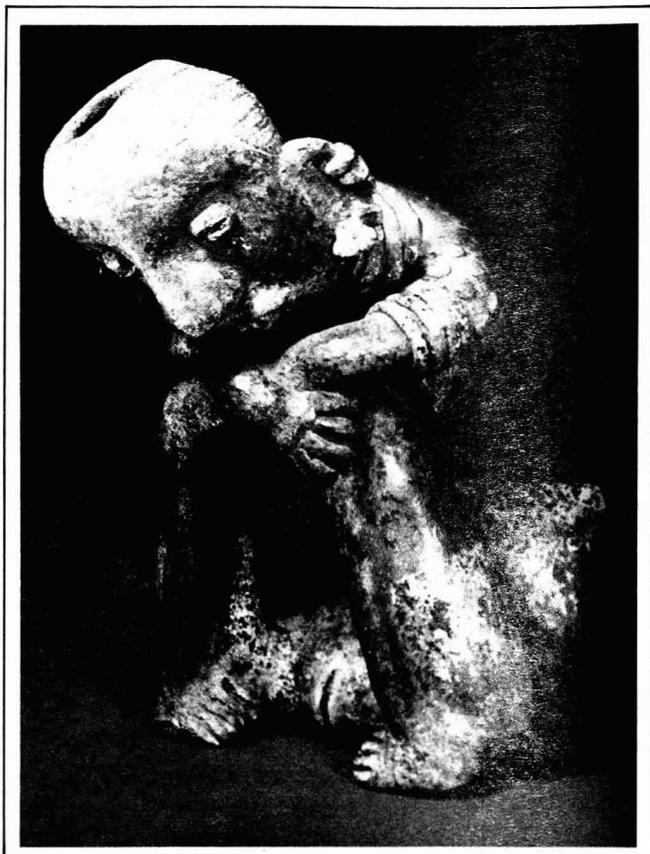


Figura 1. Cultura del Complejo de las Tumbas de Tiro (100 a.C. 250 d.C.). Nayarit, Occidente de México. Representa una posible depresión postparto. De la Fuente, J. R. y Alarcón Segovia, D., *American Journal of Psychiatry* 137:1095, 1980.

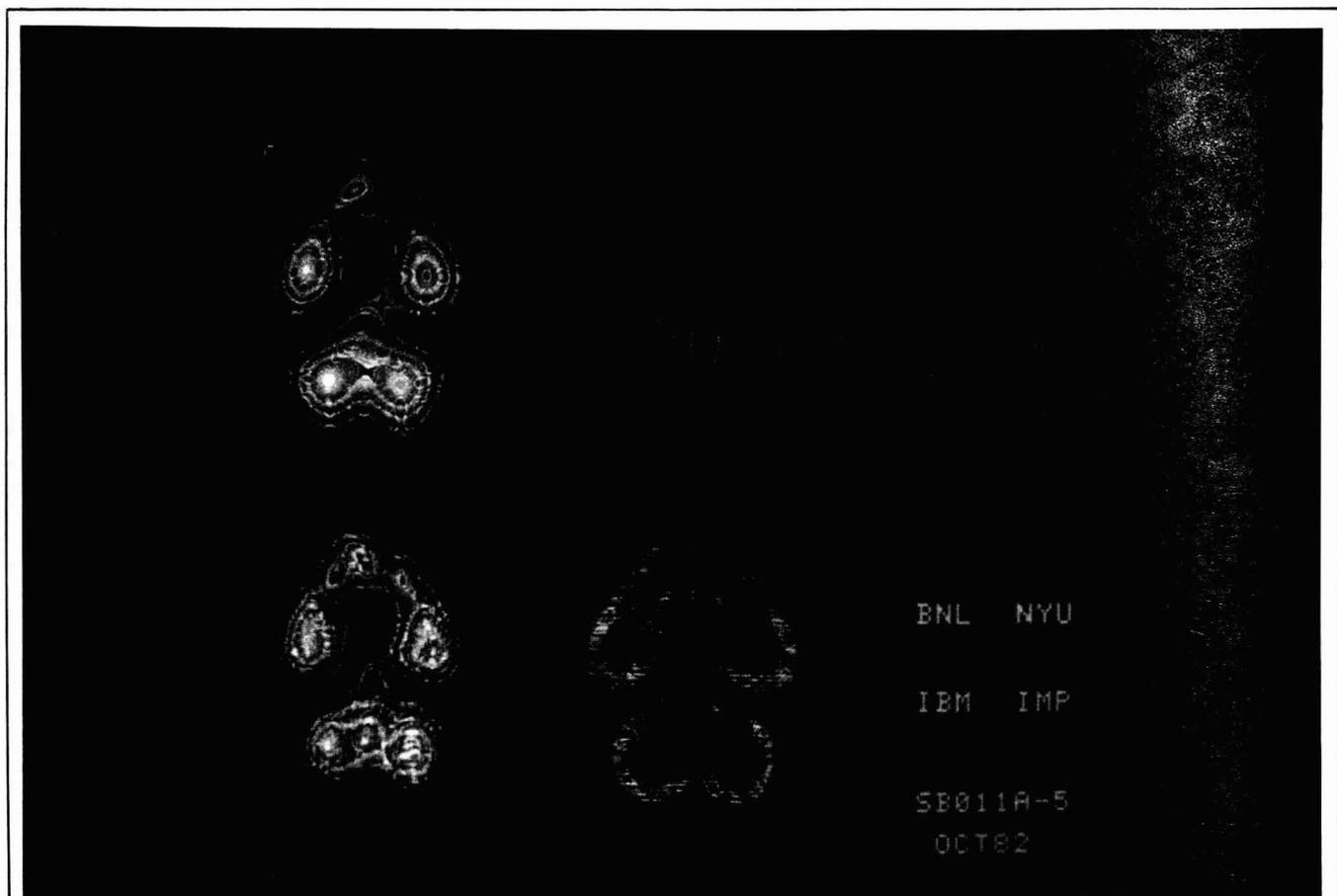


Figura 3. Tomografía emisora de positrones de un paciente psiquiátrico. Metabolismo de glucosa en lóbulo temporal y cerebelo. Gómez Mont, F., Instituto Mexicano de Psiquiatría.

tos sanos y lo mismo ocurría en el caso del metabolito de la serotonina. Aunque los resultados no eran tan claros, lo importante era que había herramientas para poder seguir investigando. En un sentido estricto, la búsqueda de un "marcador" de esta naturaleza tenía más sentido desde el punto de vista clínico que experimental, ya que, en todo caso, éste sería más efecto que causa de la enfermedad.

Para los investigadores el reto era formidable. Se tenían pistas pero no pruebas. De cualquier forma la ciencia avanza a través de hipótesis y las pistas disponibles permitían que se generaran nuevas hipótesis susceptibles de someterse a prueba en condiciones controladas gracias al desarrollo de tecnologías y de metodologías bioquímicas de alta precisión. Pero si la norepinefrina y la serotonina eran realmente neurotransmisores, deberían de tener un sitio de recepción en la célula que recibe su mensaje. Estos sitios se identificaron, y se conocen, justamente, como receptores.

Los receptores son proteínas cuya función es reconocer a ciertos neurotransmisores en forma específica. Al unirse éstos con su receptor correspondiente, se activa una verdadera cascada de procesos metabólicos en la célula receptora. Durante los años subsecuentes el interés se centró en el estudio de los receptores de los cuales se ha identificado una gran variedad. Es incluso probable que el mismo neurotransmisor pueda activar varios receptores y producir diversas respuestas celulares, las cuales, a su vez, se asocian a distintos fenómenos clínicos. Hoy sabemos que los receptores son las unidades de trabajo del cerebro y que su manipulación y el estudio de los efectos celulares que ésta produce, han permitido el desarrollo de fármacos más potentes y específicos.

El laboratorio de investigación en psiquiatría permitió también el desarrollo de otras áreas afines, tales como la psicoendocrinología, que a su vez está muy relacionada con los estudios neurofisiológicos durante el sueño nocturno. Las alteraciones hormonales que se observan con frecuencia en los pacientes deprimidos y los cambios observados en el registro electroencefalográfico durante el sueño, han contribuido, junto con los estudios neuroquímicos, a darle cuerpo a toda una teoría compleja sobre las bases biológicas de la melancolía. Una línea de investigación adicional que refuerza esta teoría, surge del campo de la llamada "nueva genética". A ésta me referiré brevemente.

### **La herencia y la biología molecular**

Hasta épocas recientes, la evidencia de la importancia de los factores genéticos en algunas formas de depresión provenía fundamentalmente de estudios en familias, en gemelos y en hijos adoptivos. Los primeros mostraron que, en efecto, algunos tipos de depresión "corren" en las familias. Los estudios en gemelos y en hijos adoptivos son más específicos, pues permiten separar hasta cierto grado los factores genéticos de los ambientales. Por ejemplo, ya que los gemelos idénticos (monozigotos) comparten exactamente los mismos genes, mientras que los gemelos dizigotos comparten solamente el 50% de ellos, la mayor frecuencia de depresión entre los primeros es indicativa de la influencia que tienen los factores genéticos. De



Figura 2. Rauwolfia Serpentina. Curtis's Botanical Magazine 20:784, 1804.

manera similar, una mayor frecuencia de depresión entre los hijos de padres deprimidos dados en adopción en comparación con lo observado en hijos de padres no deprimidos dados también en adopción, sugiere que el problema es más hereditario que ambiental.

Las técnicas modernas de la biología molecular han permitido localizar, caracterizar y aun clonar a los genes responsables de una variedad de enfermedades hereditarias. La localización precisa del gen permite a su vez determinar el genotipo del paciente y caracterizar los productos que ese gen elabora, como puede ser una proteína. Hay varias condiciones neuropsiquiátricas en las que ya es posible hacer un diagnóstico usando los métodos de la genética molecular. Tal es el caso de la enfermedad de Huntington y de la enfermedad de Alzheimer Familiar.

Un estudio reciente que llamó poderosamente la atención fue realizado por un grupo de autores norteamericanos que llevaban más de diez años investigando el problema en una población muy peculiar en el estado de Pennsylvania: los Amish. Se trata de un grupo ideal para estudios de genética humana porque tienen familias muy numerosas, una fuerte tradición de fidelidad marital y una movilidad geográfica casi nula. Además en esta comunidad, el alcohol y las drogas están totalmente prohibidos.

Los 12,500 miembros de la comunidad estudiada descienden de 30 parejas de emigrantes que llegaron de Europa a principios del siglo XVIII, y desde entonces, han sido muy pocos los extraños que se han mezclado con ellos. El reporte que comento se basa en datos derivados de 81 miembros de una de estas familias, 14 de los cuales tenían una depresión bipolar, y

5 más, una depresión unipolar. Los investigadores tomaron muestras de sangre en estos sujetos y extrajeron del núcleo el material genético: el famoso ácido desoxirribonucleico, también conocido como DNA. La información que contiene el DNA está codificada en un arreglo secuencial de miles de pares de moléculas específicas. Cada uno de los 46 cromosomas que tienen las células de nuestro cuerpo está compuesto de DNA. Usando como marcadores de esta secuencia de moléculas dos genes previamente clonados que se localizan juntos en la parte distal de uno de los brazos del cromosoma 11, los autores observaron que las secuencias correspondientes se heredaban junto con la enfermedad. Sin embargo, los modelos estadísticos desarrollados para probar específicamente hipótesis genéticas en datos familiares no coincidieron totalmente. Sólo el 63% de los sujetos portadores del supuesto gen de la melancolía presentaron síntomas depresivos.

La naturaleza heterogénea de la depresión explica, en buena medida, por qué los datos obtenidos experimentalmente no coincidieron totalmente con la hipótesis. De hecho, hay otros datos que sugieren que no hay un solo gen responsable para todas las depresiones. En Israel, en Bélgica y en Estados Unidos, se han hecho estudios recientes que muestran la localización de un gen en otro cromosoma, el cromosoma X, que también se asocia claramente a la depresión bipolar.

Pero lo más importante es que la biología molecular abrió una puerta insospechable hasta hace poco tiempo en el estudio de la patología molecular de la melancolía. La búsqueda que inició Demócrito hace más de 2000 años nos ha llevado al estudio de nuestra parte más íntima: nuestros genes.

Con el avance de la genética molecular ha surgido también un nuevo reto para la ciencia. Se trata de la inmortalidad del DNA. En efecto, en condiciones adecuadas, el DNA extraído de las células se almacena, se reproduce y pasa a formar parte de un banco en donde puede mantenerse vivo indefinidamente. Esto será, sin duda, una fuente extraordinaria de conocimientos, pero puede tener también graves implicaciones.

Ante este panorama, es necesario desarrollar un código de ética muy explícito, casi perfecto, el cual deberá ser respetado y cuidado por la comunidad científica y por la sociedad en su conjunto para seguridad de la especie humana.

### ***Las moléculas vistas en pantalla***

La corteza cerebral humana es la responsable de los procesos mentales superiores que nos distinguen como especie. Es también la fuente de muchos de nuestros problemas. Hasta hace poco tiempo, los investigadores que estudiamos las alteraciones químicas de los enfermos melancólicos teníamos que usar métodos indirectos como los ya descritos. Hoy en día, mediante técnicas de resonancia magnética nuclear y de tomografía emisora de positrones, es posible observar directamente el funcionamiento de diversas estructuras cerebrales.

El cerebro humano está organizado a través de redes neurales complejas y altamente integradas que cambian en forma dinámica y se alteran en condiciones patológicas. La tomografía emisora de positrones permite ver estas redes en acción.

La tecnología detrás de este procedimiento consiste fundamentalmente en la síntesis de sustancias radiactivas mediante un acelerador de partículas nucleares, las cuales se unen a un compuesto biológicamente activo y después se inyectan a un sujeto al que se le toma una tomografía. Dado que las sustancias radiactivas que se utilizan para estos fines tienen una vida media muy corta, es necesario tener el acelerador en el mismo lugar en el que se hacen los estudios o muy cerca del mismo.

Los patrones de distribución de las sustancias radiactivas reflejan los procesos bioquímicos que están ocurriendo en un momento dado (Figura 3). Es posible observar por ejemplo, cómo los neurotransmisores se unen a sus receptores correspondientes. Este procedimiento ha permitido conocer casi inequívocamente la distribución de los receptores de diversos neurotransmisores y los efectos de los medicamentos que actúan sobre ellos.

La tomografía emisora de positrones ha hecho posible identificar alteraciones en el metabolismo de la glucosa en regiones cerebrales específicas de pacientes con diversos trastornos psiquiátricos, incluyendo a enfermos con alteraciones en su estado afectivo. Recientemente, esta técnica permitió la demostración de que es posible restituir la síntesis y el almacenamiento de la dopamina (otro neurotransmisor) en pacientes con enfermedad de Parkinson, mediante el injerto de neuronas fetales en áreas cerebrales específicas.

La tecnología de las imágenes cerebrales avanza a una velocidad vertiginosa. Existen ya algunos modelos generados por computadora que permiten integrar los datos funcionales de la tomografía de positrones con los datos estructurales de la resonancia magnética que tienen una mayor resolución. Con esto se puede observar y cuantificar moléculas químicas específicas en regiones cerebrales muy precisas. Las pantallas de las computadoras se han convertido en verdaderas ventanas cerebrales.

### ***Una nota de cautela***

En este ensayo me he referido a la melancolía o depresión como una forma de enfermedad. Esto es diferente a sentirse triste, que es una condición penosa pero normal. Hay además, entre una y otra, diversos grados intermedios.

La tristeza nos ha acompañado a todos en ciertos momentos y puede ser inclusive una forma de adaptación. Se trata de una respuesta biológica que también se observa en otros mamíferos. La experiencia depresiva humana tiene, además, un componente psicológico, y no siempre es fácil establecer en qué momento deja de ser normal. Mediante criterios diagnósticos operativos que toman en cuenta su intensidad, su duración y sobre todo, la presencia de signos y síntomas, se puede establecer cuándo se trata de un problema médico.

Por otra lado, existen personas frágiles ante la adversidad que se quiebran y se abandonan fácilmente. Otras, son tristes de carácter o tienen "un modo de ser melancólico"; exageradamente sensibles y pesimistas, sólo ven el lado negro de las cosas. Estas personas no están enfermas, o por lo menos, no necesariamente lo están. Las moléculas de la melancolía poco o nada tienen que ver con ellas. ◇