



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

¿Qué aportan a la Psiquiatría los estudios en cerebro post mórtem?



Do post-mortem brain studies provide useful information for Psychiatry?

J. Javier Meana^{a,b,c,*}, Luis F. Callado^{a,b,c} y Benito Morentin^{d,e}

^a Departamento de Farmacología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, UPV/EHU, Leioa, Bizkaia, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), España

^c Instituto de Investigación Biocruces, Baracaldo, Bizkaia, España

^d Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, UPV/EHU, Leioa, Bizkaia, España

^e Instituto Vasco de Medicina Legal, Bilbao, España

El ejercicio científico de la Medicina actual se nutre de los postulados desarrollados en el siglo XIX por Claude Bernard bajo el término de «Medicina experimental». Aproximadamente en la misma época en que Claude Bernard desarrollaba su obra (1865), la lesión traumática que había sufrido el trabajador Phineas Gage en 1848 generaba un debate científico sobre la relación causa-efecto entre lesiones cerebrales y la aparición de alteraciones del pensamiento y el comportamiento. Así pues, las corrientes científicas que han indagado en el tejido cerebral humano buscando la etiología y las huellas de la enfermedad mental proceden de las mismas fuentes que el resto de las áreas de la Medicina moderna. Históricamente son conocidos los debates a comienzos del siglo XX entre Kraepelin, Alzheimer, Wernicke y otros neurocientíficos, a los que hoy denominaríamos traslacionales, respecto a los fundamentos clínico-patológicos de los trastornos psiquiátricos. Lo cierto es que, finalmente, se impuso en ese debate una visión morfológica, probablemente muy influida por los hallazgos neuropatológicos en la demencia y que ha llegado a dejar una impronta en la investigación de las enfermedades mentales perdurando hasta nuestros días. Así, el

primer congreso mundial de Neuropatología celebrado en 1951 estableció las enfermedades psiquiátricas como entidades nosológicas «funcionales» oficializando la renuncia a la búsqueda de marcadores macro y microscópicos que contribuyeran a la categorización de las mismas. En la práctica, esto representaba la renuncia a encontrar alguna alteración cerebral en los pacientes con enfermedades mentales. Afortunadamente, por esa misma época, la neuroquímica y la farmacología avanzaban en paralelo a las corrientes neuropatológicas, aunque todavía muy alejadas entre todas ellas. Muy pronto la observación empírica de las acciones terapéuticas de fármacos eficaces en los trastornos afectivos y psicóticos llevaría a analizar sus mecanismos de acción en el sistema nervioso y a construir las primeras hipótesis neurobiológicas de la Psiquiatría moderna. Por lo tanto, lo que hoy conocemos en relación con la etiopatogenia y la fisiopatología de las enfermedades mentales es, sobre todo, fruto de la interacción entre desarrollo tecnológico progresivo y estudio directo, mediante esos medios tecnológicos, del cerebro en individuos afectados. La descripción de alteraciones morfológicas, déficits funcionales e incluso cambios moleculares que, aunque controvertidos, nadie puede negar en nuestros días como presentes en el sistema nervioso central de los pacientes psiquiátricos, son producto del enorme avance de las técnicas de neuroimagen in vivo, del desarrollo de la genética y del uso del tejido cerebral post mórtem como sustrato clave de la enfermedad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.meana@ehu.es (J. Javier Meana).

Sin embargo, los estudios post mórtem, fundamentalmente de sistema nervioso pero también de otros tejidos, siguen siendo percibidos como una actividad exótica y propia de investigadores algo extravagantes. Probablemente, la escasa tradición de estudios autopsicos en pacientes psiquiátricos, fruto en parte de la influencia histórica anteriormente reseñada, junto con el descenso de peticiones de autopsia en todas las áreas de la Medicina, son razones que permiten explicar ese aparente exotismo. Paradójicamente, este fenómeno convive con la aparición, y sobre todo la oficialización y explosión mediática de los biobancos. Hoy en día no se concibe investigación traslacional alguna sin el contraste de resultados sobre tejidos humanos patológicos y sus correspondientes controles. Retomar el uso del cerebro post mórtem allí donde la neuroimagen in vivo no puede llegar, no representa una aparente vuelta atrás sino un hito imprescindible para el desarrollo futuro de la Psiquiatría^{1,2}.

Los bancos de cerebros y las colecciones no son un invento de nuestro tiempo aunque probablemente sí lo sean esos términos. Como simples medios de trabajo para resolver una necesidad científica llevan muchos años entre nosotros. En algunas instituciones con tradición investigadora siguen conservándose muestras provenientes de épocas incluso previas al desarrollo de los psicofármacos. Sin embargo, los clínicos sensibilizados y los investigadores traslacionales observamos progresivamente y con cierto estupor, lo que parece ser una consecuencia indeseable de haber «mediatizado» el concepto de Biobanco. En ocasiones, la petición de muestras a los bancos y colecciones de tejidos se produce por parte de algunos investigadores con la frivolidad de quien acude al supermercado, y por tanto, cree que puede establecer las condiciones y características del producto solicitado. Las legítimas aspiraciones de los investigadores chocan ahí con la realidad de lo que debe ser, a nuestro entender, un proceso definido por la colaboración de todos los agentes implicados en la investigación traslacional. En España, la Ley de Investigación Biomédica de 2007 y el desarrollo de la misma en el capítulo de Biobancos a través del Real Decreto de 2011, establece los fundamentos jurídicos y éticos de este tipo de actividades^{3,4}. Los derechos del donante, los requerimientos del proceso de obtención y de cesión de muestras, las exigencias del proceso investigador y otros aspectos importantes están perfectamente reglados. Sin embargo, con regular, visualizar, promocionar el proceso e incluso crear dudosos intermediarios para gestionarlo, no se pone en marcha un Biobanco. Lo fundamental del proceso está en el día a día del investigador y/o clínico sensibilizado con la necesidad de obtener muestras y datos para conocer y tratar mejor la enfermedad. Desafortunadamente, el reconocimiento del papel fundamental de quien capta donantes, y más en el caso de muestras singulares como el cerebro, y el establecimiento de condiciones atractivas hacia una actividad tan loable, persiste abandonado en una nebulosa legislativa. Por otro lado, el proceso de evaluación ético-legal de la obtención de muestras post mórtem está apareciendo, en ocasiones, contaminado con visiones morales que afectan a aspectos tales como la ponderación beneficio/riesgo o la titularidad del consentimiento^{5,6}.

La investigación en tejido post mórtem de pacientes psiquiátricos padece de las limitaciones propias de los estudios descriptivos. Se trata de investigación observacional, con un diseño de tipo caso-control, donde a partir del diag-

nóstico establecido se indaga sobre factores biológicos de riesgo. El proceso puede estar basado en hipótesis más o menos sustentadas, pero hoy en día la exploración a gran escala, sin hipótesis de partida, también ha llegado a los estudios post mórtem de la mano de las «-ómicas». Sin duda alguna, estas técnicas de gran potencialidad en cuanto a análisis simultáneos y que precisan de escasa cantidad de tejido, pueden aportar luz a los interrogantes de la Psiquiatría. Sin embargo, la generación y contraste de hipótesis a partir de hallazgos y de la experiencia de los investigadores siguen siendo irremplazables⁷. Los factores de confusión representan el talón de Aquiles en estudios de naturaleza descriptiva y el caso de los estudios en tejido post mórtem no es una excepción. Variables como la duración del proceso, los efectos a largo plazo de los tratamientos, las variables peri mórtem y, cómo no, los criterios diagnósticos condicionan los resultados⁸. Sin embargo, como en cualquier estudio de esta naturaleza, el control de estos potenciales sesgos a través de la disponibilidad de la máxima información posible (clínica pero también toxicológica o sobre condiciones de conservación de las muestras) y del incremento del tamaño muestral, permite soslayar bastantes reticencias metodológicas. Nuevamente, podemos percibir aquí el papel clave del responsable de la captación de donantes y muestras en todo el proceso que se desarrollará posteriormente con ese tejido.

Los aspectos relativos al diagnóstico y proceso evolutivo de la enfermedad de los pacientes cuyas muestras post mórtem terminan siendo evaluadas atrae una de las discusiones más intensas en el campo. La denominada autopsia psicológica basada en la entrevista a los sujetos del entorno del fallecido como forma de establecer diagnóstico y estado del paciente en el momento del fallecimiento es un método bastante extendido. Se trata de una metodología alternativa a la falta de un historial clínico pre mórtem, con un diagnóstico actualizado y refrendado por la observación directa de los profesionales sanitarios. La otra variante, esto es, la disponibilidad de un diagnóstico psiquiátrico oficial, establecido en vida por los procedimientos habituales es una alternativa más factible en modelos de sanidad universal sin barreras económicas de acceso y menor marginalidad del enfermo mental. Esta segunda opción, aparentemente más rigurosa en lo científico, no siempre goza de las simpatías de evaluadores que se mueven en el modelo norteamericano de investigación psiquiátrica con muestras post mórtem, modelo donde predomina la autopsia psicológica como procedimiento diagnóstico. Como cabría esperar, la concordancia entre ambos abordajes es más patente para los procesos psicóticos que para los procesos depresivos⁹.

Hoy por hoy, algunos de los interrogantes de la Psiquiatría solo pueden ser descifrados mediante la utilización de tejido cerebral post mórtem. Por ejemplo, la Epigenética representa la encrucijada donde confluyen herencia biológica, desarrollo fetal, impronta social y acontecimientos vitales. La actividad de múltiples genes es modulada por las influencias epigenéticas que pueden afectar a las células del sistema nervioso central de manera diferente a otros tejidos, haciendo del individuo y su enfermedad una entidad singular de difícil estudio biológico con tejidos ajenos al sistema nervioso. Probablemente, el papel que ejercen las influencias epigenéticas en la etiopatogenia de las enfermedades mentales es el mejor argumento a esgrimir en la

actualidad por los defensores del uso de tejido cerebral post mórtem en la investigación en el ámbito de la Psiquiatría Biológica.

En definitiva, los investigadores y los editores de revistas científicas parecen haber realizado una reflexión respecto a la infrautilización de los estudios post mórtem en el conocimiento de las entidades psiquiátricas más importantes^{1,7}. Esta reflexión ha llevado a alentar el uso de material post mórtem, siempre bajo una estricta rigurosidad metodológica, y cuyos frutos estamos e iremos viendo aparecer progresivamente en los próximos años. El tejido cerebral humano, como sustrato biológico de las enfermedades psiquiátricas, representa, pues, una herramienta irremplazable en una época de oportunidades y retos como la que nos ha tocado vivir.

Bibliografía

1. Harrison PJ. Using our brains: The findings, flaws, and future of postmortem studies of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2011;69:102–3.
2. Bobes J, Cavada C, Luquín R, Morales G, Manrique M, Sáiz J, et al. Informe del 3.º Foro sobre Políticas de Actuación del Consejo Europeo del Cerebro. [Report of the 3rd European Brain Policy Forum]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011;4:212–7.
3. Escajedo L. Investigación biomédica y muestras humanas post-mortem: su nuevo estatuto jurídico en España (I). *Actualidad Derecho Sanitario*. 2012;199:671–7.
4. Escajedo L. Investigación biomédica y muestras humanas post-mortem: su nuevo estatuto jurídico en España (II). *Actualidad Derecho Sanitario*. 2013;201:77–85.
5. Negre Muñoz C, Verdú Pascual F. Regulación de la obtención de muestras procedentes de cadáveres. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:279–80.
6. García del Pozo J, Martín-Arribas MC, Arias-Díaz J. Respuesta. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:280.
7. McCullumsmith RE, Hammond JH, Shan D, Meador-Woodruff JH. Postmortem brain: An underutilized substrate for studying severe mental illness. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39:65–87.
8. Carpenter WT. It is time for a new paradigm for the study of psychosis. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2010;3:1–3.
9. Deep-Soboslay A, Akil M, Martin CE, Bigelow LB, Herman MM, Hyde TM, et al. Reliability of psychiatric diagnosis in postmortem research. *Biol Psychiatry*. 2005;57:96–101.