

## Bases biológicas, psicológicas y sociales de la psiquiatría

J. M. MENCHÓN

El objeto de la psiquiatría son los trastornos mentales, los cuales afectan aquella parte de la persona que constituye la esencia de sí misma y, por ende, le proporciona su identidad y dirige la relación con el entorno. Es decir, los trastornos mentales influyen y son influidos por las características propias del individuo –los aspectos psicológicos– y en su relación con el entorno en general y con el resto de individuos –los aspectos sociales–. Por otra parte, los trastornos mentales aparecen en el contexto de un determinado terreno constitucional o físico –los aspectos biológicos–. Por consiguiente, una visión holística e integrada de la persona y sus correspondientes trastornos mentales comporta considerar los aspectos biológicos, psicológicos y sociales del individuo. Es en este contexto biológico, psicológico y social donde se manifiestan y/o son determinados los trastornos mentales. Hay que tener presente que estos aspectos bio-psico-sociales tienen relevancia diferente en cada trastorno mental, también en cada individuo e incluso en cada momento biográfico o histórico de la persona.

La psiquiatría es una especialidad que tiene un carácter fundamentalmente de aplicación clínica en contraste con las ciencias básicas. Sin embargo, como ocurre con las ciencias aplicadas, no sólo se nutre del conocimiento generado por sus propios estudios, sino que utiliza el conocimiento, las técnicas y métodos proporcionados por otros ámbitos en los cuales se fundamenta. En consecuencia, es de interés conocer las bases biológicas, psicológicas y sociales que aportan conocimiento a la ciencia psiquiátrica y favorecen sus avan-

ces. No obstante, la llamada psiquiatría ecléctica es una amalgama no muy bien integrada de aspectos biológicos, psicológicos y sociales. El interés de estos aspectos es que algunas situaciones clínicas o determinados trastornos son mejor abordados o explicados desde formulaciones predominantemente sociales, psicológicas o biológicas.

### BASES BIOLÓGICAS

#### Neuroquímica

Este campo ha sido uno de los que más se han desarrollado en psiquiatría y lidera los avances en la psiquiatría biológica. Numerosos estudios se han centrado en intentar dilucidar los aspectos bioquímicos implicados en los trastornos psiquiátricos, en colaboración con la farmacología. De este campo han surgido las principales hipótesis etiopatogénicas de los trastornos psiquiátricos.

Como es conocido, el potencial de acción de una neurona se transmite a otra mediante la sinapsis, que es el lugar de unión entre dos neuronas. La transmisión de señal se realiza mediante los *neurotransmisores*, que son liberados de la neurona presináptica al espacio intersináptico para ejercer su acción sobre unos *receptores* en la neurona postsináptica. Los neurotransmisores están subdivididos en tres grandes tipos: aminas biógenas, aminoácidos y péptidos.

Las aminas biógenas son dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina, acetilcolina e histamina. Cada una de ellas sigue un

## Técnicas electrofisiológicas

El prototipo de estas técnicas ha sido el electroencefalograma (EEG), el cual recoge la actividad eléctrica de las neuronas. El EEG tiene aplicaciones clínicas de tipo neurológico o neuropsiquiátrico, entre las que hay que destacar la posibilidad de identificar a pacientes con daños cerebrales graves o muerte cerebral y todo el campo de la epilepsia. El EEG también se utiliza en el laboratorio de sueño cuando se realiza una polisomnografía para registrar crisis epilépticas nocturnas o determinar las fases del sueño en que se producen otras alteraciones de éste.

El estudio de los potenciales evocados (PE) es otra técnica que, entre sus aplicaciones clínicas principales, se encuentra la exploración de la integridad de los sistemas sensoriales primarios. Los PE registran la actividad neuronal en respuesta a estímulos internos o externos. El análisis de esta respuesta electrofisiológica muestra unos patrones de ondas positivas y negativas, en los que se pueden distinguir dos partes: una precoz, que representa la actividad de las vías sensoriales, y una más tardía, que refleja procesos cognitivos. Dentro de la psiquiatría se han estudiado estos PE en diferentes trastornos mentales con objeto de conocer los mecanismos neurofisiológicos subyacentes de la cognición y conducta.

Dentro de la psicofarmacología el EEG ha sido utilizado para el estudio de la actividad de los fármacos psicótopos. Por un lado, las características en el EEG de un psicofármaco puede ayudar a predecir su perfil psicofarmacológico. Por otro lado, el uso de PE puede ser útil para observar el efecto de un fármaco sobre funciones cognitivas, como el procesamiento de la información.

Otras técnicas desarrolladas y que pueden incluirse como técnicas de neuroimagen han sido el mapeo cerebral mediante sistemas de EEG computarizados y la magnetoencefalografía, en la que se registra la actividad magnética resultante de la actividad bioeléctrica del cerebro.

Aunque estas técnicas han generado expectativas en cuanto a la información que podrían aportar, todavía queda por demostrar que posean inequívocas ventajas clínicas específicas para estas técnicas.

## Neuroimagen

El estudio de los trastornos mentales también se ha beneficiado de los avances en las

de la investigación se ha ampliado a los sistemas de señales intracelulares, que se derivan del efecto que un neurotransmisor provoca al actuar sobre un receptor determinada en la neurona postsináptica. Cuando un neurotransmisor actúa sobre un receptor, puede producir cambios en los canales de iones de la membrana, con los consiguientes cambios de potenciales postsinápticos tanto excitatorios como inhibitorios, pero también otros efectos que implican la activación de los segundos mensajeros (AMP cíclico, GMP cíclico, entre otros), que son los que transmiten a nivel intracelular la señal de la acción del neurotransmisor. Estos a su vez tienen acciones en la fosforilación de proteínas intracelulares.

Por tanto, la neurotransmisión no es un fenómeno inespecífico, sino que está organizada de una manera determinada y altamente compleja, con una remarkable diversidad de posibilidades dentro de cada nivel de neurotransmisión; varios tipos de neurotransmisores, diferente distribución anatómica de los sistemas de neurotransmisión, varios subtipos de receptores para cada sistema de neurotransmisión y diversos sistemas de segundos y terceros mensajeros. Probablemente esta organizada heterogeneidad conlleva tanto una especificidad en funciones así como mecanismos de control del sistema.

En muchos trastornos psiquiátricos se han sugerido alteraciones de uno o varios sistemas de neurotransmisión como factores posiblemente relacionados con la fisiopatología del trastorno. Por ejemplo, los hallazgos de diferentes tipos de estudios sugieren que en los trastornos del estado de ánimo hay alteraciones del sistema serotoninérgico y del noradrenérgico; también han sido implicados los sistemas dopaminérgico y, en menor medida, el colinérgico. En las manifestaciones generadas de ansiedad se ha implicado el sistema gabaérgico. En la esquizofrenia se han considerado fundamentalmente alteraciones del sistema dopaminérgico, si bien hay suficientes datos que sugieren la participación de otros sistemas como el serotoninérgico. En cualquier caso es muy probable que en la fisiopatología de un trastorno mental no esté implicada la alteración de un solo sistema de neurotransmisión, sino que participen varios de ellos, más si se tienen en cuenta las complejas interacciones que se han ido descubriendo entre los distintos sistemas de neurotransmisión.

proceso de síntesis, almacenamiento, liberación, captación e inactivación. Los sistemas de neurotransmisión asociados a estos neurotransmisores han sido los mejor estudiados. Estos sistemas de neurotransmisión se distribuyen anatómicamente de una manera organizada y en cada vía de neurotransmisión están implicadas neuronas que suelen participar sólo del sistema correspondiente.

Entre los aminoácidos neurotransmisores destacan el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), que tiene una acción inhibitoria, y el glutamato, que tiene una acción excitadora.

Los péptidos neurotransmisores son cadenas de aminoácidos. Una de las características es que su acción suele ser más duradera que la de los anteriores neurotransmisores, por lo que se ha supuesto un papel neuroregulador de algunas sinapsis.

Los neurotransmisores actúan sobre los receptores. Éstos son estructuras proteicas presentes en la membrana que están en constante formación y destrucción, por lo que su número y características pueden variar. Para cada tipo de neurotransmisor se han hallado diversos subtipos de receptores que se identifican por un número y, en algunas ocasiones, por una letra, si a su vez hay diferentes subtipos dentro de su número correspondiente; por ejemplo, D1 se refiere a los receptores dopaminérgicos tipo 1 y 5-HT<sub>1A</sub> se refiere al tipo 1 y subtipo A de los receptores de serotonina (o 5-hidroxitriptamina, 5-HT abreviado). Además, los receptores pueden ser presinápticos o postsinápticos. Mientras que estos últimos son los que detectan en la neurona postsináptica la presencia de los neurotransmisores, los primeros (situados en la neurona presináptica) suelen tener un papel de regulación mediante retroalimentación: a mayor presencia de un determinado neurotransmisor en la sinapsis, mayor estimulación de los receptores presinápticos, los cuales actuarán frenando la liberación del neurotransmisor a la sinapsis y, por tanto, regulando el sistema (y viceversa en caso de menor presencia de neurotransmisor en la sinapsis). Hay que tener presente que el número y características tanto de los receptores presinápticos como de los postsinápticos pueden variar, por lo que su efecto también puede ser distinto (p. ej., menor efecto si hay menos receptores), aunque la cantidad de neurotransmisor en la sinapsis sea la misma. Por otra parte, en los últimos años, el interés

técnicas de neuroimagen en los aspectos de mayor resolución y contraste, práctica ausencia de invasividad y permitir estudios no sólo estructurales, sino también funcionales, es decir, que aporten información de aspectos neuroquímicos, de metabolismo o de actividad cerebral. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética tienen aplicaciones tanto clínicas —fundamentalmente en el proceso diagnóstico para descartar trastornos mentales de causa orgánica— como en la investigación; las otras nuevas técnicas de neuroimagen son utilizadas en la actualidad dentro del ámbito psiquiátrico fundamentalmente en el campo de la investigación, aunque puedan tener usos clínicos potenciales.

Las técnicas de imagen cerebral funcional actuales son la resonancia magnética espectroscópica, la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET). En las figuras 3-1 y 3-2 se pueden observar una SPECT normal con hiperfunción de un paciente con trastorno obsesivo-compulsivo y una SPECT normal de otro paciente. En las figuras 3-3 y 3-4 se muestra una resonancia magnética (RM) normal y una SPECT anormal con hiperfunción frontal de un paciente con posible demencia. La figura 3-5 muestra una reconstrucción tridimensional a partir de la RM.

La resonancia magnética espectroscópica puede detectar no sólo los núcleos de hidrógeno (como ocurre en la resonancia magnética), sino también otros tipos de núcleos, lo que podría permitir el estudio de distintos procesos metabólicos. Sin embargo, la resolución alcanzada hasta la actualidad ha sido más baja que con las otras técnicas de imagen cerebral funcional.

La SPECT y la PET tienen ciertas similitudes y en ambas técnicas es necesaria la administración de un trazador, que es un isótopo emisor de radiación. Mientras que en la PET el isótopo emite positrones, en la SPECT el isótopo emite un fotón simple. La PET ofrece una mayor resolución que la SPECT; sin embargo, la vida media de los isótopos es considerablemente más larga en la SPECT, mientras que la PET es menos aséptica al requerir un ciclotrón en el equipo para producir los isótopos emisores de positrones, que tienen una vida muy corta. La SPECT ha sido utilizada fundamentalmente para estudiar el flujo sanguíneo cerebral por regiones y los cambios que puedan producirse al ejecutar determinadas tareas; la PET se ha empleado para estu-

diar el metabolismo de la glucosa y también el flujo sanguíneo cerebral. Las concentraciones de trazador usadas en estas técnicas son tan pequeñas que no perturbaban los procesos fisiológicos subyacentes estudiados, lo que permite hacer el estudio funcional de estos procesos.

### Genética

Es una observación clásica que algunos trastornos mentales tienden a «correr por las familias», esto es, suelen darse con más frecuencia de la esperada por el azar en determinadas familias. De aquí que considerer la herencia como un factor —entre otros factores— causal de algunos trastornos mentales; particularmente los más graves, ha sido una hipótesis que ha merecido y merece estudios correspondientes a este campo. En este sentido se han aplicado diversas estrategias y métodos para el estudio genético. El desarrollo de estos estudios también ha ido en paralelo con el de las nuevas técnicas. En el estudio de los factores genéticos se pueden distinguir dos aspectos: por un lado, los modelos genéticos de transmisión que se puede suponer o tomar como hipótesis, que subyacen en cada trastorno mental; por otro lado, los diseños de los estudios genéticos.

Desde el punto de vista de *modelos genéticos*, los modelos mendelianos o de gen único principal, en los que se supone que un único gen es el responsable de la transmisión de un rasgo, no se han podido demostrar de manera evidente para los trastornos mentales. Por ello, los modelos que tienden a ser considerados como más válidos son los multifactoriales poligénicos, en los cuales se supone que están implicados dos o más genes cuyos efectos se pueden agregar y, además, factores ambientales, por lo que la probabilidad de manifestar el trastorno es un efecto acumulativo de muchos factores de riesgo, tanto poligénicos como ambientales.

En el aspecto de los *diseños de investigación*, existen diversos tipos de estudio que sirven a objetivos diferentes. En los estudios de familia, la hipótesis es que en las familias de los individuos afectados por un trastorno (denominados probandos en estos estudios) se encontrará una mayor proporción de miembros afectados por este trastorno objeto del estudio que la que se hallará en las familias de personas sanas (controles) o en la población general. Si bien este tipo de estudios son más

sencillos y rápidos en su ejecución, y pueden sugerir un patrón familiar de un trastorno mental, no son capaces de distinguir claramente entre herencia y ambiente, dado que los miembros de una familia comparten en gran medida el mismo ambiente. Por ello se utilizan otros tipos de diseño para intentar demostrar la presencia del factor de herencia. Los estudios de gemelos se basan en que la presencia de un factor genético se ha de evidenciar por diferencias en la tasa de concordancia (frecuencia en que ambos gemelos padecen el trastorno) entre gemelos monocigóticos (que poseen idéntico genotipo) y dicigóticos. Es decir, si hay un factor genético que en sí mismo fuera suficiente para determinar una enfermedad, la concordancia entre gemelos monocigóticos debería ser del 100%, esto es, ambos gemelos deberían manifestar la enfermedad; si los factores genéticos no son un factor necesariamente suficiente para la presencia de una enfermedad, pero tienen una influencia significativa, los gemelos monocigóticos deberían presentar tasas de concordancia más altas que las correspondientes a los dicigóticos. Esta última situación es la que suele ocurrir cuando se han realizado estudios de este tipo en los trastornos mentales que poseen factores genéticos implicados.

Otro tipo de diseño han sido los estudios de adopción. A diferencia de los estudios en gemelos, en los que se supone que el ambiente se mantiene constante, los estudios de adopción permiten la comparación de diferentes tipos de ambiente entre sujetos con predisposiciones genéticas similares. Dentro de estos estudios se han utilizado diferentes diseños, como, por ejemplo, comparar las tasas de enfermedad que presentan entre un grupo de adoptados con padres biológicos enfermos y un grupo de adoptados, pero de padres biológicos sanos: en este caso, la transmisión genética de la enfermedad estaría apoyada si se hallara mayor frecuencia de la enfermedad en el primer grupo. Los estudios de asociación se dirigen a determinar si hay una asociación entre marcadores genéticos y la enfermedad de estudio, al comparar la frecuencia de un marcador entre un grupo de personas afectas de la enfermedad y un grupo de personas sanas.

A partir de los hallazgos en estudios genéticos realizados, en algunos trastornos mentales se puede inferir de una manera clara una participación de factores genéticos en el desarrollo del trastorno, mientras que en otros

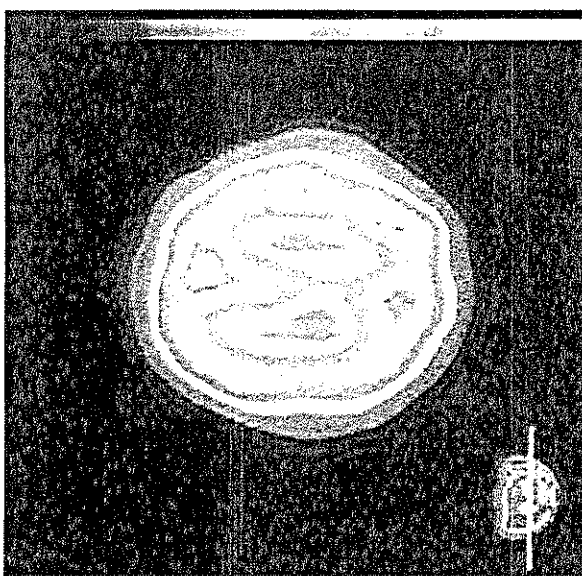


Fig. 3-1. SPECT dentro de la normalidad de un paciente diagnosticado de depresión.

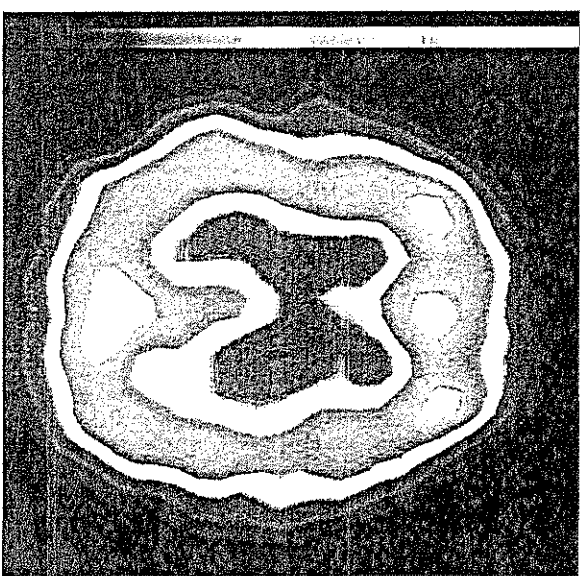


Fig. 3-2. SPECT que muestra hiperperfusión frontal en un paciente diagnosticado de trastorno obsesivo-compulsivo.

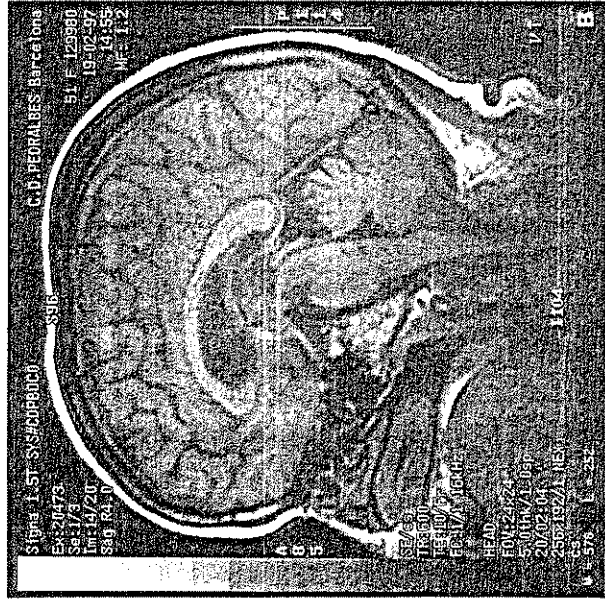
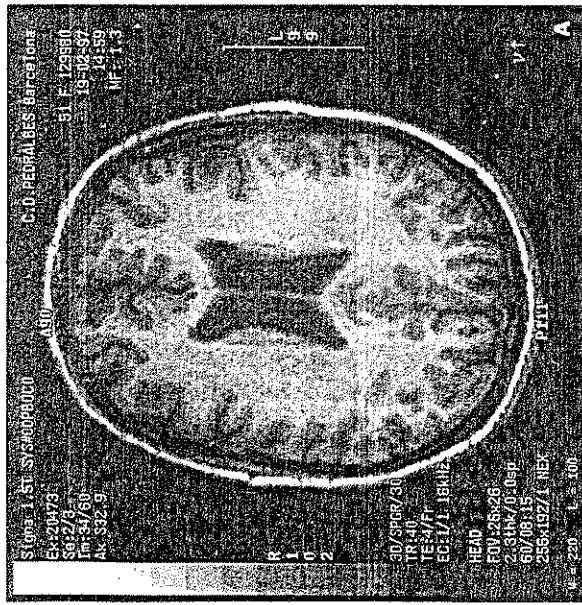


Fig. 3-3. A-B) Resonancia magnética dentro de la normalidad, cortes transversal y sagital, de un paciente con problemas de diagnóstico diferencial entre depresión y demencia incipiente.

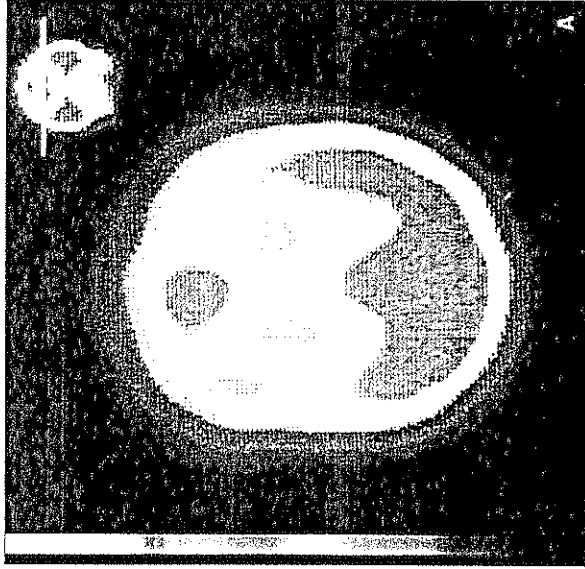


Fig. 3-4. A-B) SPECT, cortes transversal y sagital, del mismo paciente de la fig. 3-3, que muestra hipofunción frontal.

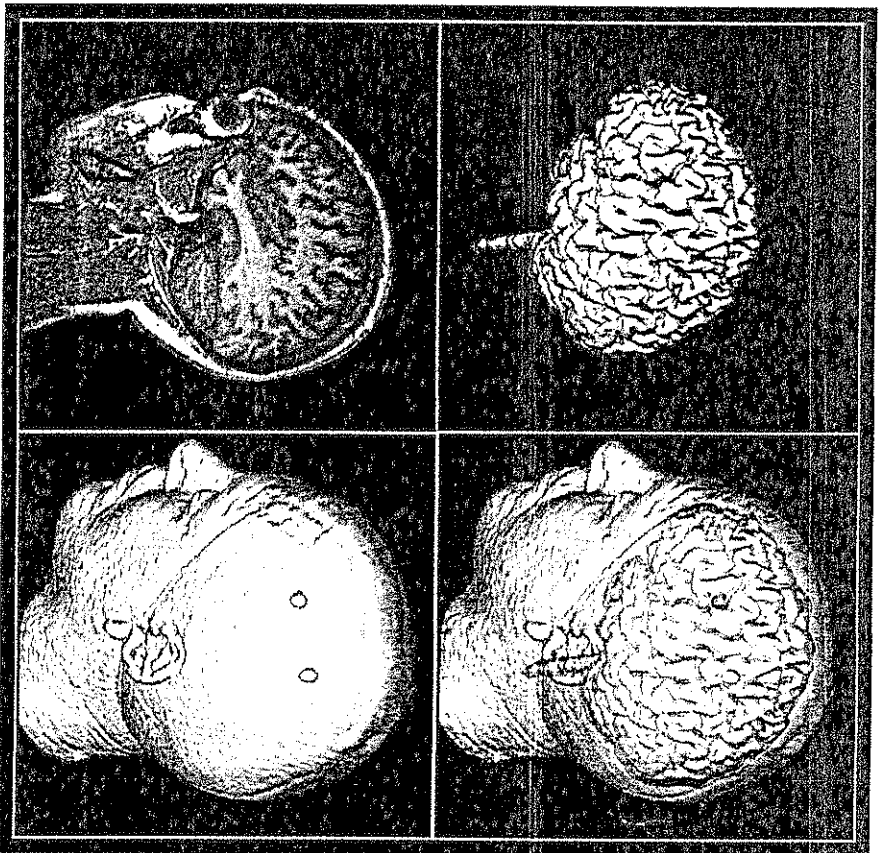


Fig. 3-5. Reconstrucción tridimensional mediante resonancia magnética de un caso control sano.

trastornos los resultados de los estudios no son completamente concluyentes o bien sugieren la ausencia de factores genéticos. Entre los trastornos mentales en los que los estudios realizados apoyan de manera evidente un factor genético están algunas formas de demencia, la esquizofrenia, el trastorno equizoaléctico, los trastornos bipolares, los trastornos depresivos, el trastorno obsesivo-compulsivo y las crisis de angustia, así como el rasgo de «ansiedad» en general. Otros trastornos en los que las pruebas no son tan concluyentes son algún tipo de trastorno delirante, algunos tipos de fobia, trastornos somatomorfos, alcoholismo y algunos tipos de trastorno de la personalidad. Hay que señalar que no es infrecuente que algunos trastornos mentales presenten no sólo una mayor frecuencia familiar del mismo trastorno, sino también de otro tipo de trastornos mentales, lo que puede hacer suponer que, a pesar de manifestarse como dos trastornos distintos, pueden compartir factores genéticos similares.

Otros tipos de diseños se han dirigido más a intentar establecer la localización cromosómica de un posible gen principal de una enfermedad. Los estudios de ligamiento analizan mediante procedimientos estadísticos datos de los miembros de una familia para determinar si un marcador genético con una localización cromosómica conocida se cosegrega con un determinado fenotipo (en este caso, el trastorno mental objeto de estudio). Aunque han aparecido estudios que han llegado a sugerir algunas localizaciones para algunos trastornos mentales (p. ej., cromosoma 11 o cromosoma X para los trastornos bipolares, o cromosoma 5 o 22 para la esquizofrenia), los reanálisis de los datos o las repeticiones de los estudios no han confirmado estas hipótesis.

Finalmente, la genética molecular es un campo que está experimentando un gran desarrollo y es de esperar sustanciales avances en las próximas décadas. Como es conocido, la expresión genética de una célula no es un atributo estable ni rígidamente determinado; por el contrario, la expresión de los genes está constantemente modulada e influenciada por estímulos fisiológicos y externos. La clásica división entre herencia y ambiente queda superada no sólo por las posibilidades de que se influyan entre sí, sino también al evidenciarse su asociación en el funcionamiento de la célula. Así, mecanismos fisiológicos, pero tam-

bién fármacos psicotropos o acontecimientos ambientales, pueden influir en la expresión genética de la célula. Esta influencia se ejerce principalmente a través de modificaciones de los factores de transcripción, que son los que regulan la transcripción del DNA al RNA mensajero. Estos mecanismos pueden explicar el fenómeno de que algunos fármacos psicotropos necesitan un tiempo de días o semanas para que se manifieste su acción. Pero de la misma manera, estados psicopatológicos determinados (con sus correspondientes alteraciones bioquímicas) o un curso determinado (p. ej., recidivante o crónico) pueden influir a su vez en la expresión genética de las células en general y de las neuronas en particular a través de su acción, por ejemplo, en los segundos y terceros mensajeros. Sin embargo, en la actualidad todavía no se conocen con detalle los mecanismos que pueden estar implicados en estos fenómenos, aunque el desarrollo de la neurobiología molecular sugiere avances significativos en el futuro cercano.

## BASES PSICOLÓGICAS

La psicología abarca muchos campos de investigación básica (tabla 3-1), de donde surgen los conocimientos para su aplicación en diferentes ámbitos, principalmente la psicología escolar, la psicología industrial y la psicología clínica, que es la de mayor interés en psiquiatría.

Se puede considerar que la psicología científica surgió hace casi un siglo, distinguiéndose definitivamente de la filosofía. Dentro de las escuelas de pensamiento que aparecieron al final del siglo XIX y a lo largo de principios del siglo XX, destacan cinco grandes escuelas: el estructuralismo, el funcionalismo, la psicología de la Gestalt, el behaviorismo (o conductismo) y el psicoanálisis. Mientras que las cuatro primeras aparecieron a partir del estudio en laboratorio (y, por tanto, con sólidos fundamentos científicos), el psicoanálisis surgió a partir de problemas clínicos menores (el campo de las neurosis), lo que puede explicar, por un lado, su auge inicial y, por otro, su carencia de método científico y, por tanto, su escaso poder heurístico.

Durante la última centuria, médicos, filósofos, sociólogos y psicólogos han desarrollado diversas doctrinas sobre el origen de los trastornos mentales y la naturaleza de la conducta humana. Durante este proceso de elabora-

