

INESME

Instituto de Estudios Médico Científicos

Informes

Madrid/diciembre/11

Foro de Debate INESME “Presente y futuro de las enfermedades mentales más prevalentes”



Foro de Debate INESME

“Presente y futuro de las enfermedades mentales más prevalentes”

Participantes*:

Jesús Honorato
Celso Arango
Julio Sanjuán
Salvador Ros
Eduard Vieta
José Luis Ayuso
José María Sánchez Monge
José Rodríguez

(*) por orden de intervención



Con la colaboración de:



Índice

Introducción Prof. Jesús Honorato, presidente de INESME	pág. 7
Panorama de las enfermedades mentales en España Dr. Celso Arango <i>Director Científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Secretario de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB)</i>	pág. 9
La esquizofrenia Prof. Julio Sanjuán <i>Profesor titular de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia</i>	pág. 15
La depresión Dr. Salvador Ros <i>Presidente de la Asociación Española de Psiquiatría Privada (ASEPP)</i>	pág. 19
El trastorno bipolar Dr. Eduard Vieta <i>Coordinador de Investigación en Neurociencias y director del Programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clínico de Barcelona</i>	pág. 35
Costes socioeconómicos de la patología psiquiátrica Prof. José Luis Ayuso <i>Catedrático de Psiquiatría de la Universidad Autónoma de Madrid</i>	pág. 45
El factor humano: luchando contra la estigmatización D. José María Sánchez Monge <i>Presidente de la Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental (FEAFES)</i>	pág. 55
La Estrategia Nacional en Salud Mental cinco años después D. José Rodríguez <i>Jefe de Servicio de la Oficina de Planificación Sanitaria y Calidad del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad</i>	pág. 63
Debate Director: Prof. Jesús Honorato, presidente de INESME Coordinador: Dr. Celso Arango, director Científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) Secretario de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB)	pág. 73

Introducción

Una de cada cuatro personas padecerá una enfermedad mental a lo largo de su vida, siendo en la actualidad la causa del 40% de las patologías crónicas y del 30% de la discapacidad que se produce en nuestro país, datos que sin duda evidencian el gran impacto que tienen estas enfermedades tanto desde un punto de vista asistencial como humano. Al mismo tiempo y al igual que ha sucedido en otras especialidades médicas en Psiquiatría se han ido produciendo destacados avances médicos, científicos, sociales y asistenciales. Todo ello hacía oportuno la elaboración de un informe INESME específico para conocer el presente de estas enfermedades y adelantarnos, en lo posible, a su situación en el futuro.

El Instituto de Estudios Médicos Científicos (INESME), con más de dieciocho años de andadura, tiene entre sus finalidades el favorecer la formación y la divulgación médica, una misión que se ha consolidado con la organización de actividades de alto nivel científico que han ido abordando aspectos de actualidad y relevancia para la sanidad española. A seguir trabajando para lograr este objetivo, contribuirá, sin lugar a dudas, el Informe que lleva por título *'Presente y futuro de las enfermedades mentales más prevalentes'*, para el que hemos contado con algunos de los principales expertos españoles en las materias tratadas que, además de disponer de una gran experiencia práctica, cuentan con un elevado bagaje de excelentes publicaciones.

Desde estas páginas queremos agradecer la coordinación de este evento al Dr. Celso Arango y la participación de los distintos autores: Prof. Julio Sanjuán, Dr. Salvador Ros, Dr. Eduard Vieta, Prof. José Luis Ayuso, José María Sánchez Monge y José Rodríguez.

Ciertamente se ha avanzado mucho en el diagnóstico, tratamiento y atención sanitaria de las enfermedades mentales. Sin embargo, como bien apunta el Dr. Arango en su reflexión inicial, todavía hay muchas áreas en las que es preciso mejorar las actuaciones para alcanzar la excelencia. Entre ellas, los programas de prevención precoz, impulsados en países de nuestro entorno debido a su eficiencia; las infraestructuras, todavía escasas para poder dar el apoyo que precisan los centros hospitalarios, o la inversión en investigación. Respecto a este último punto, tenemos la suerte de contar en nuestro país con el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), dependiente del Instituto de Salud Carlos III, que ha aglutinado y movilizado gran parte de la investigación. No obstante, resulta llamativo que se dediquen escasos recursos públicos a I+D de enfermedades mentales en comparación con otras patologías, quizás con no tanta carga asistencial y repercusión humana.

A título más social, este Informe INESME pone de relieve el estigma asociado a las patologías mentales que todavía perdura en nuestra sociedad. Las personas afectadas huyen de su propia condición ante el rechazo social. La Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud establece como uno de sus objetivos prioritarios la necesidad de *"erradicar el estigma y la discriminación asociados a las personas con trastornos mentales"* y para ello es fundamental la colaboración e implicación de todos: políticos, autoridades sanitarias, médicos, farmacéuticos, la ciudadanía en general y los propios afectados en particular.

La Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud ha sido otro de los grandes hitos que han marcado el escenario de las enfermedades mentales. Cumple ya más de seis años y ha supuesto un rodaje y aprendizaje constante dentro de su objetivo de que todos los ciudadanos tengan acceso en las mismas condiciones a las actuaciones, procedimientos y asistencia que hayan demostrado efectividad y de las que exista consenso sobre su eficacia para mejorar la salud y la calidad de vida de los enfermos. Seguramente, la implantación de los procedimientos de evaluación, tanto desde un punto de vista cuantitativo como cualitativo, favorecerá la puesta en marcha de programas cada vez más eficientes en el ámbito de las comunidades autónomas.

En esta visión integrada de las enfermedades mentales no podía faltar una referencia a su tratamiento con mención de los avances, sobre todo farmacológicos, que están cambiando el espectro de patologías como la depresión, la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Se abren así líneas de investigación muy interesantes que permitirán, en un futuro cercano, disponer y utilizar de manera más eficaz los medicamentos.

Jesús Honorato
Presidente del INESME y catedrático de Farmacología de la Universidad de Navarra

Celso Arango



Panorama de las enfermedades mentales en España

En los últimos meses hemos estado trabajando en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) en el Plan Científico y Estratégico de Salud Mental para los próximos tres años, una circunstancia que nos ha permitido realizar un análisis exhaustivo de la Psiquiatría desde diversos puntos de vista: investigación, asistencia, docencia y políticas de salud. Esta primera lectura no arroja datos esperanzadores. Todo lo contrario, ha confirmado lo que ya sabíamos: la Psiquiatría presenta importantes déficits.

El primero se refiere a la inversión o, más bien, a la falta de la misma. En Europa, de cada 100 € que los gobiernos destinan a salud, como media sólo siete se dirigen a enfermedades mentales. En España, esa cifra es incluso menor, 5 €, mientras que en Luxemburgo o Reino Unido superan los 11 y 13 €¹.

Ello a pesar de la elevada carga asistencial de las patologías psiquiátricas de acuerdo con las valoraciones de la Organización Mundial de la Salud². Así, se estima, según datos del Instituto de Salud Carlos III³, que el 30% de la discapacidad que se registra en nuestro país está motivada por este tipo de patologías mientras que los tumores malignos y las enfermedades cardiovasculares sólo representan el 15% y el 12%, respectivamente. Es decir, incluso sumando estas dos últimas, las neuropsiquiátricas, que engloban a las enfermedades mentales y las neurológicas, tienen más alto impacto social, asistencial y médico.

A esto se suma su alta prevalencia -una de cada cuatro personas padecerá una enfermedad mental a lo largo de su vida-, la pérdida de productividad que generan -un tercio de los años vividos con discapacidad se atribuyen a trastornos psiquiátricos- y su carga económica constituyen el 40% de las enfermedades crónicas. Recientemente se ha publicado un estudio que señala que en Europa en un período de 12 meses un 38% de la población tendrá una enfermedad del cerebro, siendo las mentales las más prevalentes⁴.

La situación económica actual impone una contención del gasto y un ajuste de los presupuestos. Por ello, nuestra demanda no se dirige a obtener una mayor financiación, sino a presupuestos distribuidos de forma ecuánime y de acuerdo con criterios basados en la prevalencia-incidencia de las enfermedades, el grado de discapacidad asociado y la gravedad de las mismas. Hoy por hoy, la Psiquiatría es una de las grandes olvidadas en los presupuestos y es la especialidad a la que se destinan menos recursos en relación a su prevalencia, carga y discapacidad.

Atención temprana: una asignatura pendiente

Otro de los graves déficits de la Psiquiatría es la ausencia de programas de intervención precoz. En un momento en el que muchos países como Estados Unidos, Australia o Reino Unido están poniendo el énfasis en la detección y la intervención temprana, en España poco o nada se hace en esa línea, aunque sabemos que el pronóstico de una

enfermedad puede cambiar completamente si se diagnostica en una fase precoz o en un estadio más avanzado.

Tan sólo un ejemplo que ilustra este hecho. En niños autistas, el diagnóstico realizado dos, cuatro o seis años después de la aparición de los primeros síntomas puede cambiar completamente el pronóstico de la enfermedad, ya que la aparición de la misma coincide con el período de aprendizaje y formación del niño, clave en su evolución posterior. Sin embargo, en algunas comunidades autónomas en nuestro país, el único recurso destinado para la detección de los trastornos relacionados con el desarrollo, entre ellos el autista, depende de la Consejería de Educación, no de Sanidad, y el tiempo medio de espera para acceder al especialista se sitúa en un año y medio. Es decir, que ante la sospecha de un niño autista, pasa al menos más de un año antes de que pueda recibir una atención, un tiempo valioso que hemos desperdiciado.

Disponemos de evidencia científica sobre el valor de la intervención precoz. En un metaanálisis reciente ⁵ se comprobó que la intervención ante los primeros síntomas de la psicosis disminuyó la aparición de la enfermedad, lo que denominamos el tránsito a la misma, situándose en un 11% respecto al 31% registrado en el grupo control. Es decir, aunque no lográramos impedir la transición a la psicosis, el mero retraso de la edad de inicio representa un avance y una mejora sustancial.

La revista *Nature Neuroscience* ⁶ ha publicado una interesante revisión que demuestra que, aunque muchos trastornos mentales se diagnostiquen en la edad adulta, los primeros síntomas aparecen en la infancia y en la adolescencia y, lo que es aún más importante, los problemas del neurodesarrollo que acaban produciendo esos síntomas se producen muy tempranamente: dentro del útero, momento del parto o primeros años de vida. En esta revisión se observó que para la mayoría de los trastornos mentales los primeros síntomas aparecen entre los cinco y quince años. Por ejemplo, en el caso concreto del trastorno de ansiedad, suele ser entre los cinco y los veinte años; en esquizofrenia, entre los trece y los veinticinco. Muchas patologías que se detectan en el adulto empiezan a manifestarse en fases muy tempranas de la vida, cuando todavía existen amplias posibilidades de actuar y frenar su evolución.

Todo esto ha llevado a que países como Reino Unido hayan iniciado programas de actuación ante los primeros episodios psicóticos, convencidos de que actuaciones intensivas en los primeros estadios de la enfermedad son coste-eficientes. Incluso se están dedicando muchos recursos a fases anteriores, lo que denominamos la sintomatología prodrómica.

Acceso a recursos asistenciales

Hace unas décadas vivimos el cierre de los centros psiquiátricos monográficos de larga estancia. Durante estos años, se han invertido recursos, de forma racional, en camas hospitalarias para pacientes con episodios o estadios agudos, contando hoy con un número adecuado.

Sin embargo, no se ha realizado el mismo esfuerzo en crear la infraestructura necesaria —hospitales de día, centros de recuperación psico-social, pisos protegidos, etcétera—

para responder a la demanda asistencial del paciente crónico o más grave. Se pensaba que las familias iban a ser las receptoras de estos enfermos y asumir toda la responsabilidad, pero esta opción es inviable, ya que estos pacientes precisan de una atención continua y especializada que los familiares no pueden proporcionar. Muchas personas con trastornos mentales muy graves y discapacitantes se podrían beneficiar de las hospitalizaciones en centros de estancia media con una visión y actuación diferente a las unidades de agudos, donde las estancias no superan los dieciséis días y el proceso de recuperación se queda corto. En muchas ocasiones, esto es lo único que hoy en día podemos ofrecerles.

Respecto a los recursos asistenciales disponibles, sólo tiene sentido disponer de los tratamientos más efectivos si los afectados acceden a ellos y se benefician de los mismos. Pero la realidad es que existen serias limitaciones, algunas ligadas a cuestiones como el estigma y otras a la falta de integración con otras disciplinas médicas. Así, el número de personas con trastornos mentales es elevado y todavía hay un porcentaje significativo, mayor de lo deseado, que no recibe tratamiento ni ayuda. Estas limitaciones en el acceso a la asistencia tienen sus consecuencias negativas en la propia salud de los enfermos, que padecen multitud de problemas físicos y psíquicos que se podrían prevenir. Muchos de estos trastornos no matan, pero inciden en la esperanza de vida, veinte años menor que en la población general para patologías graves como la esquizofrenia.

Otro problema común que hemos detectado se refiere a la duplicidad de recursos y servicios. Hoy en día, en muchas comunidades autónomas existe una red de atención a toxicomanías y otra de asistencia a salud mental cuando en gran medida se atiende a los mismos pacientes. Así, enfermos con trastorno bipolar o esquizofrenia que a su vez abusan o tienen dependencia de distintas drogas reciben tratamiento del psiquiatra en el centro de salud mental y otra terapia para su adicción en un lugar diferente. Cada médico trabaja de forma paralela sin puntos de conexión, lo que perjudica en última instancia al paciente, que debe acudir a dos centros distintos cuando perfectamente la toxicomanía y el trastorno mental pueden ser tratados por el mismo especialista.

Un aspecto en el que sí hemos mejorado ha sido la incorporación de la Psiquiatría al sistema sanitario. En la actualidad, la gran mayoría de los hospitales cuenta con esta especialidad. Sin embargo, los centros y los dispositivos de salud mental ambulatorios de Psiquiatría no han tenido un nivel de integración como el de otras especialidades.

Otro avance positivo ha sido la Ley de Dependencia y la Accesibilidad, aunque percibimos cierta discriminación hacia lo psíquico en favor de lo físico que se tendría que revisar en el futuro. Quizás este desequilibrio viene determinado por uno de los graves déficits de la Psiquiatría y que, en cierta manera, subyace a los que se han ido exponiendo: el estigma asociado a las patologías mentales. Hoy todavía se discrimina a las personas afectadas que ocultan en muchos casos su enfermedad.

Por último, otro aspecto en el que hay un gran margen de mejora en nuestro país es el relativo al trabajo protegido o supervisado. No es lo mismo que las personas puedan trabajar al cien por cien de sus posibilidades que no puedan hacer nada en absoluto.

Por ejemplo, si alguien se rompe un dedo y no lo necesita para su trabajo cuesta pensar que estará en casa de baja. Y si lo necesita podría desarrollar un trabajo distinto al habitual para el que no necesite ese dedo roto. De igual forma sucede con los trastornos mentales graves. La mayoría de las personas que los padecen pueden desarrollar trabajos parciales o con apoyo, como está sucediendo en otros países. De esta forma, se sienten útiles con la sociedad y, además, la sobrecarga económica es menor por la productividad que generan. Cuesta comprender por qué en nuestro país no se invierte en puestos laborales para estas personas que, en su mayoría, terminan cobrando una pensión que les imposibilita para cualquier tipo de trabajo.

Investigación

La constitución del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), dependiente del Instituto de Salud Carlos III, ha supuesto uno de los principales motores de la investigación en Psiquiatría, situándola al mismo nivel que otras especialidades como la diabetes o las enfermedades hepáticas. No obstante, sigue habiendo una discrepancia entre la carga de discapacidad de las enfermedades mentales y la inversión destinada a la investigación.

Se dedica menos del 1% del coste que producen las enfermedades del cerebro a I+D sobre las mismas ⁷. Estas patologías reciben tan sólo el 50% del total de la financiación que, por ejemplo, se conceden a las enfermedades oncológicas. Este porcentaje disminuye al 25% si se tiene en cuenta el dinero de financiación pública y hasta el 10% del recibido por mecenazgo. Así, por cada diez euros que se destinan desde el mecenazgo para investigar enfermedades oncológicas se destina solo 1 a las patologías psiquiátricas. Esto a pesar de que la carga y el coste de las patologías psiquiátricas duplica a la de los tumores. Las enfermedades mentales, lamentablemente, no constituyen todavía una prioridad para políticos ni para la sociedad en general.

Desde CIBERSAM (www.cibersam.es), buscamos la colaboración en investigación y excelencia entre los grupos clínicos y básicos y a lo largo de los últimos tres años hemos intentado paliar, en la medida de lo posible, las deficiencias, aunque a ello no ha contribuido la reducción el último año en un 26% del presupuesto del Centro. La reciente confianza depositada por parte de la Comisión Europea en el CIBERSAM haciendo que este Centro coordine la Hoja de Ruta de la Investigación en Salud Mental en Europa es un hito en la internacionalización de la Psiquiatría de nuestro país.

Internacional

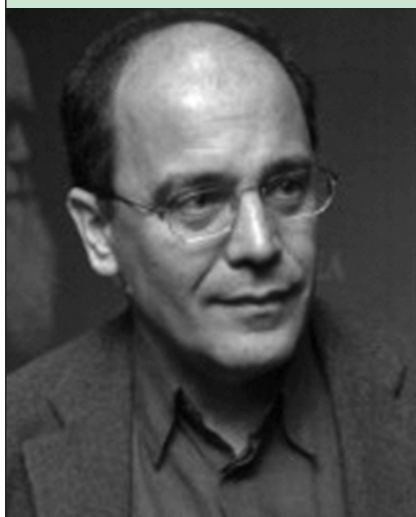
El escenario que hemos dibujado no es exclusivo de España. En un informe de la Conferencia de Ministros de la OMS ⁸ se denuncian también estos puntos y se identifican ciertas áreas de mejora, entre ellas los programas de promoción y prevención de la salud mental, las medidas de apoyo para el acceso de los pacientes a la asistencia o la puesta en marcha de programas ambulatorios. Asimismo, este documento destaca la necesidad de identificar los modelos de atención más eficientes e implantar buenas prácticas e insiste en la importancia de evaluar los tratamientos en función de su coste-efectividad.

En esta misma línea se enmarca una resolución del Parlamento Europeo de 2009 ⁹. En el apartado dedicado a la Psiquiatría, en el que insta a la adopción y desarrollo de

una Estrategia Europea para salud mental coordinada y proactiva, subraya la relevancia de que la misma esté basada en la evidencia científica. Seguramente también sucede en otras especialidades, pero en la nuestra con demasiada frecuencia no se prescribe o se utiliza lo más beneficioso o mejor para el paciente. Al menos dentro del sistema público se tendría que exigir un mínimo grado de evidencia en todas las asistencias y de garantía de acceso al tratamiento más eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mental Health Economics. En: <http://www2.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/research/PSSRU/mheen.aspx>
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504. 3.ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación. En: www.isciii.es
3. ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación. En: www.isciii.es
4. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;21(9):655-79.
5. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr Res*. 2010 Oct;123(1):30-6.
6. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 2008 Dec;9(12):947-57.
7. European Brain Council. En: <http://europeanbraincouncil.org/>
8. OMS: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/88595/E85445.pdf
9. Parlamento Europeo: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2009-0063+0+DOC+XML+V0//EN>

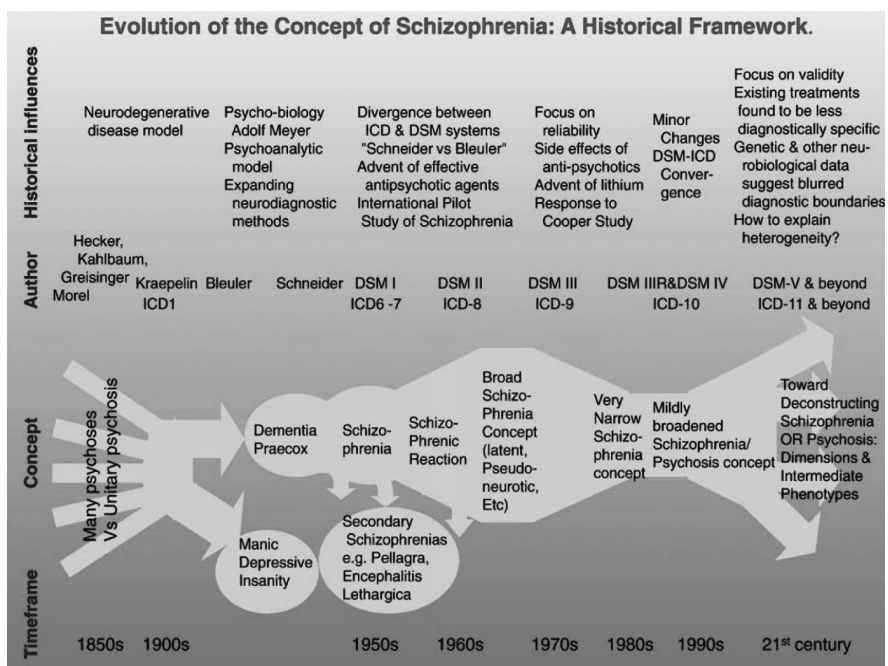


Esquizofrenia

En los últimos años se ha experimentado un incremento gradual en el número de artículos publicados sobre esquizofrenia, superando el año 2007 la cifra de 4.000. Esta amplia producción científica no se ha traducido, sin embargo, en una mejora proporcional del pronóstico, asistencia y tratamiento de las personas con este síndrome.

La primera definición de la esquizofrenia se remonta al siglo XIX. E. Kraepelin estableció el paradigma que imperó hasta principios del siglo pasado y según el cual "el curso de deterioro cognitivo era la característica esencial de la demencia precoz". Así llamó Kraepelin a lo que luego se conceptualizó como esquizofrenia. E. Bleuler fue el primero en sugerir la palabra esquizofrenia, aunque con unos criterios diagnósticos mucho más laxos.

Sin embargo, la principal aportación al concepto de la esquizofrenia desde un punto de vista del diagnóstico clínico operativo surge de la mano de K. Schneider en la década de los cincuenta. Este autor definió los síntomas de primer orden de este síndrome: pensamiento sonoro, escuchar voces que discuten o dialogan entre sí, experimentar influencias corporales, robos y control sobre el pensamiento y percepciones delirantes, entre otros. Estos siguen siendo hoy en día los criterios en los que se basan los diagnósticos de las clasificaciones internacionales (DSM, CIE). Dichos criterios aparecieron a principios de los 80 con el DSM-III. Paradójicamente, en el momento actual, ante la falta de hallazgos consistentes en la búsqueda de marcadores biológicos, estamos asistiendo a una vuelta a etapas pre-Kraepelin intentando deconstruir la esquizofrenia en dimensiones y en endofenotipos.



Evolución del concepto de esquizofrenia a lo largo de las últimas décadas

El problema es que la naturaleza no se ha leído el DSM y no entiende de criterios diagnósticos basados en consensos. El gran problema es la falta de especificidad intentamos encajar el concepto de esquizofrenia agrupando síntomas, pero estos mismos están también presentes en otros desordenes psiquiátricos, de forma que no podemos acortar y establecer que, por ejemplo, las alucinaciones o el deterioro cognitivo son exclusivos de la esquizofrenia, ya que también aparecen y son comunes a otras patologías. Existe por tanto, mucha interacción y solapamiento entre las distintas enfermedades psiquiátricas.

Factores desencadenantes

Lo que sí sabemos es que este síndrome tiene una importante carga genética, siendo junto con el bipolar uno de los trastornos que presentan un mayor riesgo de transmitirse de padres a hijos. La heredabilidad de la esquizofrenia se sitúa entre un 60-80%, el trastorno bipolar entre 70-80%, mientras que la depresión sólo entre 30-40% y el trastorno de ansiedad en un 30%. Quizás la única patología que los supera sea el autismo con cifras por encima del 80%. La prevalencia cambia dependiendo de si son familiares de primer, segundo o tercer grado, alcanzando casi un 50% en gemelos monocigotos y el 40% cuando el padre o la madre padece una esquizofrenia.

Debido a esta elevada carga genética, se han destinado muchos recursos en estos últimos años para identificar el gen de la esquizofrenia y la conclusión a la que se ha llegado es que son enfermedades poligénicas con múltiples genes que condicionan o aumentan discretamente el riesgo de padecer las mismas. Lo mismo sucede con otras patologías complejas como la diabetes o la hipertensión. Sin embargo, aunque hemos descubierto polimorfismos que parecen claramente relacionados con este trastorno, el porcentaje de varianza explicada es muy pequeño (OR: 1::3), por lo que estamos lejos de disponer de un test genético para el diagnóstico de la enfermedad.

No obstante, una de las principales aportaciones en esta línea proviene de la aplicación de nuevos procedimientos y técnicas que permiten definir qué personas con esquizofrenia pueden responder mejor a los tratamientos, lo que se conoce como farmacogenética. Estas técnicas, por ejemplo, ayudan a saber quién metaboliza más rápido el medicamento, o presentan más riesgo de sufrir algún efecto adverso. Sin embargo, estos procedimientos genéticos no ofrecen la suficiente fiabilidad y especificidad para ser aplicadas en la práctica clínica.

Los genes que se han relacionado con la esquizofrenia no son siempre los mismos y a veces tampoco conocemos realmente cuál es el mecanismo de asociación biológico que puedan tener. En un artículo publicado en la revista *Nature* por la Universidad de Valencia y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) hace unos dos años señalábamos que los genes que hoy estamos investigando poco tienen que ver con los candidatos previos que teníamos.

Ahora mismo, está pendiente de publicación otro trabajo del mismo grupo donde se apunta una nueva línea de investigación: el sistema inmunológico. Seguramente escucharemos muchas cosas sobre esta nueva vía de análisis en los próximos años.

Pero no todo es genética y existen factores ambientales que han demostrado que influyen en la aparición de la esquizofrenia. En un estudio de Jim Vas Os publicado en *Nature* hace menos de medio año se identificaban varios factores: consumo de cannabis, trauma en la infancia, la urbanidad o pertenecer a una minoría social. No obstante, su influencia varía en función de cada persona. Así, mucha gente fuma cannabis de forma muy continuada y en grandes cantidades y nunca han tenido ninguna experiencia psicótica y otros desde la primera calada ya tienen este tipo de alucinaciones. La clave está en la interacción entre los factores genéticos antes mencionados y su modulación por los factores ambientales.

El tratamiento

Respecto al tratamiento de la esquizofrenia, el nivel de desarrollo en relación a la eficacia farmacológica de los antipsicóticos ha sido muy escaso en los últimos setenta años, sobre todo si se compara con lo sucedido con otras especialidades médicas como la cardiovascular. Esto no significa que no dispongamos de tratamientos. Tenemos fármacos que han ido mejorando muchos aspectos relativos a la tolerabilidad y la experiencia subjetiva pero no a la eficacia.

Uno de los aspectos que más nos preocupa se refiere al elevado incumplimiento del tratamiento. De acuerdo con los resultados del estudio CATIE publicado en *The New England Journal Of Medicine*, el 74% de los pacientes incluidos en este ensayo americano abandonaron o no cumplía con el tratamiento antes de los 18 meses con independencia del medicamento recibido y el 40% lo interrumpía por voluntad propia, a pesar de que el curso de deterioro de esta enfermedad únicamente puede revertirse cuando la adherencia a largo plazo está asegurada.

El gran reto en los próximos años en el tratamiento de esta enfermedad es cómo aumentar la eficacia de los antipsicóticos y diseñar moléculas realmente diferentes a las actuales.

No obstante, no todo son medicamentos. En un estudio comparativo sobre la funcionalidad de personas con esquizofrenia en Estados Unidos y Suecia con la misma gravedad psicopatológica y recibiendo el mismo tratamiento farmacológico, se observó que el 80% de los enfermos suecos podía llevar una vida independiente frente al 46% de los pacientes americanos. Esta distinta respuesta está relacionada con la existencia de mejores dispositivos asistenciales, intervenciones psicosociales, la mejor accesibilidad a los puestos de trabajo, etcétera, que existe en Suecia.

Por último, en el apartado de investigación conviene destacar que en nuestro país la mayor parte de la misma proviene del Grupo de Programa de Esquizofrenia de CIBERSAM y que en este programa se ha establecido tres objetivos:

- En el área internacional, favorecer la colaboración con otros consorcios internacionales de investigación en esquizofrenia para mejorar el conocimiento de aspectos epidemiológicos, neurobiológicos y terapéuticos.
- En innovación, promover líneas de investigación originales y propias que aporten un valor añadido a las ya existentes en el panorama internacional y faciliten la creación de patentes.

- En la investigación transnacional, apoyar la implementación de nuevos métodos de diagnóstico y de intervención terapéutica tanto farmacológica como psicosocial en los sistemas públicos de atención sanitaria en pacientes con esquizofrenia.

Todavía tenemos un largo camino que recorrer en el campo de la esquizofrenia ya que quizás no hemos avanzado tanto como probablemente hubiéramos predicho hace unas décadas.

Salvador Ros Montalbán



Depresión

La depresión es una patología antigua y universal que ha trascendido épocas y culturas, constituyendo hoy en día un grave problema de salud del que, por otro lado, cada vez sabemos más. En las últimas décadas, los estudios epidemiológicos nos han permitido aproximarnos a su prevalencia; se está modificando su nosología y su nosotaxia; las nuevas aportaciones de la neuroradiología estructural y funcional y los conocimientos procedentes de la genética están perfeccionando el diagnóstico y, por último, se están abriendo líneas de investigación con nuevas dianas terapéuticas que permitirán, en un futuro cercano, disponer de fármacos más eficaces.

¿POSEEN LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS ESCASA VALIDEZ DISCRIMINATORIA?

Los trastornos del humor, como la mayor parte de las enfermedades psiquiátricas, plantean problemas conceptuales y de clasificación. En el ámbito nosológico, las clasificaciones clínicas en Medicina, aunque tienen indudable interés, corresponden a un nivel más elemental de la ciencia que las categorizaciones etiopatogénicas o anatomopatológicas.

Durante el siglo pasado, se estableció una visión nosotáctica de las depresiones unipolares que enfrentó a categoristas y dimensionalistas en función de la consideración de dos tipos de depresión (Endógeno vs. Reactiva-Neurótica) o de una sola dimensión en la que todos los trastornos se situaban en relación a la gravedad, pero dentro de un mismo continuum.

Con la aparición de los criterios Feighner de la Escuela de Saint Louis (criterios RDC), se produjo un giro significativo en la nosotaxia de estos trastornos y apareció una propuesta clasificatoria basada en elementos ateóricos y descriptivos. Las consecutivas ediciones DSM y CIE mantuvieron la filosofía RDC. Se realizó así una regresión a estadios más elementales en el desarrollo conceptual de la depresión. Los síntomas, o más exactamente la suma de síntomas, volvieron a guiar la nosotaxia. El problema esencial de las actuales clasificaciones reside en que las categorías diagnósticas se establecen por suma de síntomas y solo marginalmente se aplican criterios para categorías precisas (melancolía, patrón estacional...).

El DSM-IV o el CIE-10 vigentes plantean cuestiones no resueltas: fiabilidad diagnóstica, utilidad de las clasificaciones, elevada y confusa frecuencia del concepto de comorbilidad, dualidad dimensión/categoría o continuo/discontinuo, indefinición del umbral de patología, inseguridad categorial dada la falta de especificidad en la respuesta terapéutica y falta de integración de nuevos modelos, como el concepto del trastorno afectivo de Clark y Watson.

La fiabilidad diagnóstica se refiere al grado de concordancia entre dos o más evaluadores o entrevistadores independientes respecto a la presencia o ausencia de un determinado diagnóstico. El método para investigar la fiabilidad diagnóstica en los trastornos depresivos suele adoptar una o dos variantes: test-retest o método simultáneo. Ambos se realizan mediante el uso de una entrevista clínica estructurada. El índice de concor-

dancia más utilizado suele ser el estadístico de Kappa, que varía de 0 (escasa concordancia) a 1 (concordancia total).

Existe escasa validez discriminatoria entre las numerosas categorías diagnósticas debido a la falta de fiabilidad y a la elevada tasa de asociación entre el trastorno depresivo y el de ansiedad. Trabajos desarrollados por Di Nardo o de Williams concluyen con un índice K de 0'55 y 0'54 para depresión mayor y de 0'35 y 0'40 para trastorno distímico.

Al margen de estas consideraciones, está claro que se necesitan las clasificaciones por cuestiones administrativas y legales, para predecir el pronóstico, escoger el tratamiento más adecuado, mejorar la comprensión etiopatogénica y unificar los criterios de investigación.

Sin duda, el DSM es uno de los referentes. El primer documento se publicó en el año 1952 e incorporó 106 diagnósticos caracterizados por reacciones a factores psicológicos, sociales y biológicos y con una importante influencia de las corrientes psicodinámicas. El DSM-II, muy influenciado por Meyer y Menninger, se editó en el año 1968. En él persisten las reminiscencias del psicoanálisis y el número de diagnósticos aumentó de 106 a 182. El DSM-III (1980) constituyó un primer paso al modelo médico, influencia de la corriente Kraepeliniana (según la cual la orientación psicodinámica carece de base científica). Como novedad, incorporó un sistema multiaxial y el número de diagnósticos aumentó a 255; Spitzer suprimió el diagnóstico de neurosis, se eliminó la homosexualidad como trastorno mental y apareció el trastorno por estrés postraumático tras la guerra de Vietnam. En el DSM-III-R (1987) se añadieron 27 nuevos diagnósticos, algunos de ellos sin una clara base empírica, se reorganizaron varias categorías de detección y se produjeron cambios en algunos criterios diagnósticos. El DSM-IV (1994) incluyó el eje IV y elevó el número de diagnósticos a 365, buscó una base empírica más sólida e incorporó en los grupos de trabajo a mujeres, psicólogos y trabajadores sociales. El DSM-IV-TR (2000) intentó recoger los avances en la investigación, no modificó el número de diagnósticos y añadió datos sobre diferencias de género, hallazgos de laboratorio y pruebas físicas.

La principal crítica al DSM la constituye el aumento de diagnósticos y la baja validez y fiabilidad de los mismos, ya que no están asociados a un incremento de los conocimientos científicos que los justifiquen. También se le censura por el exceso de categorías "no especificado", la falta de marcadores biológicos o de laboratorio y el ser un "modelo médico" sobredimensionado. Además, el DSM puede psiquiatrizar conductas normales (sentirse nervioso o inquieto tras beber demasiado café se diagnostica como trastorno inducido por cafeína) y determinadas poblaciones corren el riesgo de ser sobrediagnosticadas: niños, minorías étnicas, población geriátrica, mujeres, orientaciones sexuales minoritarias.

El próximo DSM-V se ha planteado con nuevos objetivos, entre los que destacan: optimización de la utilidad clínica, intentando confluir los criterios con el ICD-11; establecimiento de diagnósticos basados en hallazgos empíricos; participación multidisciplinar e internacional con atención a aspectos transculturales; aumento de la validez; introducción de conceptos dimensionales (medida de gravedad, grado de estrés, discapacidad) y atención a nuevos conceptos como factores de riesgo, pródromos o prevención.

Sin embargo, el DSM-V nace ya cuestionado ante los comentarios realizados por sus distintos coordinadores en distintas publicaciones. Un artículo de Allen Frances, coordinador del DSM-IV, titulado *"Abriendo la caja de Pandora: las 19 peores sugerencias para el DSM-V"*, es modulado por Spitzer en su publicación *"DSM-V: realidad o retórica"* y respondido por el nuevo coordinador del DSM-V Alan Schatzberg en *"Poniendo las cosas en su lugar: en respuesta a los comentarios de Frances sobre el DSM-V"*.

Merece la pena rescatar las alegaciones de Allen France al DSM-V, que deberían ser tomadas en cuenta:

- Se incrementa la tasa de enfermedades mentales.
- Aumenta la incidencia-prevalencia de los trastornos comunes en la población general.
- Disminuyen los umbrales de muchos de los trastornos existentes.
- Se incrementan dramáticamente los falsos positivos exacerbando los problemas que ya existen en el DSM-IV.
- Se produce un sobretratamiento masivo con fármacos innecesarios.
- El DSM-V parece ser la promesa de lo que se había temido: la inclusión de muchas variantes normales bajo la rúbrica de enfermedad mental.
- Se provoca una crisis del concepto de trastorno mental.
- Aparece el arriesgado "síndrome del riesgo de padecer una psicosis".
- Disminuye el umbral para el diagnóstico de trastorno cognitivo.
- Aumentan nuevos diagnósticos de trastorno por atracón.
- Se incluye el "trastorno disfuncional del temperamento con disforia".
- Se promueve el sobrediagnóstico del TDAH.
- Aparece un nuevo concepto de adicción: confluencia de los diagnósticos de abuso y dependencia de sustancias.
- Se incluye el trastorno del espectro autista, con la incorporación del trastorno de Asperger.
- Se medicaliza el proceso de duelo.
- Se elimina el sistema multiaxial.

El DSM-V, aunque todavía no ha concluido su tarea, presentará profundas modificaciones en la nosotaxia de las enfermedades mentales. En relación a los trastornos depresivos parece que las modificaciones irán dirigidas a la inclusión del trastorno mixto depresivo-ansioso, la inclusión de los criterios de severidad clínica en cada categoría diagnóstica, la propuesta de una dimensión de ansiedad en todas las secciones diagnósticas y de la evaluación de suicidio y la creación de tres grupos de trabajo (sobre el trastorno disfórico premenstrual, sobre abuso de sustancias y sobre trastornos de inicio en la infancia, la niñez y la adolescencia).

BIOMARCADORES

Los biomarcadores representan características del organismo que pueden medirse y evaluarse de forma objetiva, obteniéndose información sobre procesos biológicos normales, patológicos o respuesta a un tratamiento (ej. marcadores de riesgo suicida, o farmacogenética).

La búsqueda de marcadores biológicos de la depresión, indicadores de trastornos mentales y de predicción de la respuesta terapéutica, ha crecido en las últimas décadas y su

análisis se ha centrado en las características celulares, neuroquímicas, neuroendocrinas, genéticas y neuroinmunológicas.

Existen tres grandes vías de aproximación a la búsqueda de marcadores de la depresión:

1. **Genómica:** El genotipado de gran cantidad de polimorfismos en la población ha permitido un avance en el estudio de las vulnerabilidades genéticas asociadas a las enfermedades. El uso de endofenotipos (características fácilmente medibles a nivel molecular o de comportamiento que pueden relacionarse con diferentes tipos de un trastorno, como los subtipos de depresión) puede facilitar el descubrimiento de la influencia de factores genéticos en la fisiopatología de la depresión y, por tanto, sugerir nuevas estrategias de prevención-intervención.
2. **Proteómica:** Consiste en el estudio y comparación de todas las proteínas producidas por la célula. Utiliza espectrometría de masas de alto rendimiento e identifica proteínas, su modificación postraduccional y las interacciones proteicas. Las herramientas proteómicas tienen la posibilidad de determinar de forma cuantitativa y cualitativa proteínas en tejido central postmortem, LCR o suero. La comparación de los perfiles de proteínas en individuos sanos o enfermos ha abierto una oportunidad para establecer biomarcadores de diagnóstico y pronóstico.
3. **Metabólic:** Se basa en el estudio de las moléculas de pequeño tamaño producidas por el metabolismo celular. Normalmente se lleva a cabo en fluidos biológicos: sangre, orina, saliva, LCR, etc.

Siguiendo estas vías de aproximación, se han validado diversos biomarcadores para la depresión, resultado de alteraciones genéticas, neuroquímicas o celulares:

1. Factores Neurotróficos y Neurogénesis

El desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso de los vertebrados requieren del continuo funcionamiento de un número de proteínas conocidas como neurotrofinas. En el cerebro adulto, el hipocampo y la región subventricular estriatal tiene lugar una proliferación y maduración de estas neuronas. La exposición a sustancias psicotrópicas o a factores estresantes media en este proceso de neurogénesis en el adulto, que regula la expresión y la función en cascada de factores de crecimiento, lo que sugiere el posible papel de la neurogénesis en la fisiopatología de la depresión.

Entre los factores neurotróficos determinantes destaca el “factor neurotrófico derivado del cerebro” (BDNF), cuyos niveles se ven reducidos en la depresión. El BDNF influye en los niveles de expresión de reelina, una molécula extracelular que desempeña un papel importante en los procesos de plasticidad neuronal, en áreas fundamentales para el aprendizaje y la memoria, como el hipocampo y la corteza, al igual que en otros componentes del sistema límbico, como la amígdala.

Existen evidencias sobre la posible validez del BDNF como marcador biológico de la depresión, ya que se observan niveles reducidos de BDNF en sangre en pacientes de-

primidos así como una correlación negativa entre los niveles de BDNF en suero y las puntuaciones de Hamilton, e incrementos en la expresión de BDNF en giro dentado del hipocampo en sujetos tratados con antidepresivos, en comparación con controles sanos.

2. CREB

Las diferentes clases de tratamiento a largo plazo en la depresión, incluyendo los ISRS e ISNRS, regulan también la expresión de la proteína CREB (elemento de unión en respuesta a AMP cíclico). De hecho, el nivel de medición de fosforilación de CREB en linfocitos T se ha relacionado con una buena respuesta farmacológica.

Las proteinasas PKA y PKC son fundamentales en el funcionamiento de la CREB y la activación de ambas está implicada en la disminución del CREB fosforilado en sujetos deprimidos. El transportador de serotonina contiene sitios de fosforilación para las proteinasas PKA, PKC y PKG.

3. Cortisol y Colesterol

El 50% de los pacientes no muestra una supresión de la secreción de cortisol después de la administración de dexametasona. La normalización del TSD se correlaciona con el éxito del tratamiento AD.

El cortisol tiene múltiples acciones, entre las que destaca el incremento de la respuesta fisiológica al estrés. En estas situaciones, se elevan los niveles de cortisol, los cuales conducen a una cadena de fenómenos que, en última instancia, proveen de inmediata energía al organismo. Cuando el cortisol se segrega de forma crónica puede producir secuelas fisiológicas como el incremento de la presión arterial y la supresión inmunológica.

En los pacientes con depresión se observa un aumento general de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-corticoadrenal. Niveles elevados de cortisol de forma permanente generan un incremento sustancial en la recaptación de ST, lo que reduce el nivel de ST en hendidura sináptica, una situación que corrigen los antidepresivos.

Por otro lado, bajos niveles de colesterol se han asociado con el suicidio y los trastornos del estado de ánimo. Se ha propuesto que una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados podría recomendarse asociada a la medicación antidepresiva en el tratamiento de la enfermedad.

4. Transporte y receptores de la serotonina

Numerosos ensayos de unión han demostrado una disminución significativa del número de transportadores de dopamina en la membrana de plaquetas y linfocitos, por lo que se ha convertido en uno de los biomarcadores de depresión mejor establecidos.

Otros estudios han apuntado que podrían existir diferencias en la actividad del transportador de ST (5-HTT) entre la depresión unipolar y bipolar. Además, el gen que codifica para el 5-HTT presenta en su región promotora un polimorfismo que aumenta la vulnerabilidad de sufrir, dentro de un contexto estresante, un trastorno unipolar, pero no bipolar.

Los polimorfismos del gen que codifica para el transportador de ST también se han asociado a una diferente respuesta al tratamiento con AD. Este gen tiene dos polimorfismos funcionales, la forma corta (S) y la forma larga (L) y parece existir una relación entre el polimorfismo L y una mejor respuesta al tratamiento.

Además del transportador de ST, varios receptores de ST muestran cambios en la depresión y escasas modificaciones en el 5-HTA1, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT4. El receptor que actualmente recaba más interés es el 5-HT2A, tanto en esquizofrenia como en trastorno bipolar y depresión.

5. Vitaminas

Unos niveles de vitamina B12 bajos así como una dieta pobre de ácido fólico podrían ser factores de riesgo en el desarrollo de una depresión grave, con escasa respuesta a tratamientos antidepresivos. Por otro lado, se ha registrado una correlación negativa entre la duración del episodio depresivo y los niveles de ácido fólico y vitamina B12.

6. Interleucinas

La interleucina 6 regula el eje hipotálamo-hipofisario-corticoadrenal y su secreción está determinada en parte por fenómenos estresantes físicos o psicológicos.

En resumen, disponemos de una serie de alteraciones genéticas, moleculares o bioquímicas que podrían utilizarse como marcadores biológicos de la depresión. Sin embargo, surge la pregunta sobre cómo se pueden aplicar en la práctica clínica diaria.

Lo ideal sería contar con un test biológico rápido, de coste asequible, que favoreciera un diagnóstico más preciso y la elección terapéutica adecuada, teniendo en cuenta la demora en el inicio de acción de los antidepresivos y la existencia de un amplio número de pacientes no respondedores.

En este sentido, los próximos avances procederán de los estudios de polimorfismos genéticos que permitan definir la respuesta a un fármaco o el ajuste adecuado de su dosis. Una de las líneas de investigación más avanzadas en éste terreno se refiere al diagnóstico más preciso y acertado en la discriminación entre depresión unipolar y bipolar.

Sin embargo, los biomarcadores de vulnerabilidad constituyen marcadores de probabilidad, pero no patognomónicos de la depresión.

Se podría considerar que los mejores biomarcadores serían aquellos directamente relacionados con la etiopatogenia o, en un sentido “mecánico”, con la fisiopatología de la depresión. Es decir, estudios que se centran en alteraciones de sistemas neuronales que sean el resultado de defectos genotípicos de expresión génica cuantitativa o funcional, que afectan a redes nerviosas implicadas en el control del llamado “cerebro emocional”, principalmente el sistema límbico en general y la amígdala en particular.

Biomarcadores- Farmacogenética

La variabilidad individual en la respuesta a los medicamentos supone un problema de primer orden en la práctica clínica. Una misma dosis por kilogramo de peso puede

mostrarse eficaz en un paciente, ineficaz en otro e incluso tóxico en un tercero. Los motivos de esta variabilidad son múltiples (genéticos, fisiológicos, fisiopatológicos y ambientales) y, a menudo, se encuentran entrelazados en un mismo enfermo.

Se estima que las causas genéticas podrían explicar entre el 20 y el 40% de la variabilidad observada en la respuesta a fármacos. De esta manera, las diferencias genéticas en los genes que codifican proteínas relevantes para los procesos relacionados con los medicamentos se han asociado con variabilidad en la eficacia y la toxicidad en la respuesta a los mismos.

En la actualidad, los polimorfismos genéticos, es decir, la presencia en una misma población de dos o más variantes alélicas para un locus determinado en un gen, cada uno de ellos con una frecuencia superior a 0,01, constituyen el objeto de estudio de la farmacogenética.

El sustrato biológico más frecuente de polimorfismos genéticos son los denominados polimorfismos de nucleótido único (SNP Singel Nucleotide Polymorphism). Otras causas suelen ser las duplicaciones de genes o las deleciones cromosómicas.

A partir de los años 90, el desarrollo de la biología molecular posibilitó la determinación de las secuencias genéticas de los 2 alelos de un gen, valorando en cada paciente la correlación de este dato con el grado de actividad de la proteína resultante y las predicciones sobre la eficacia y toxicidad del fármaco. Existen a este efecto bibliotecas con los SNP identificados en el genoma humano a disposición de los investigadores y los clínicos para poder llevar a cabo la caracterización genética de los pacientes que se han de tratar. La tecnología de los microarrays, suerte de matriz que contiene todos los polimorfismos relevantes descritos para los genes que codifican las proteínas involucradas en los procesos de investigación, permitirá de forma rápida y relativamente asequible aplicar los conocimientos en farmacogenética a la práctica habitual.

La tendencia actual es que los estudios tengan en cuenta el mayor número posible de genes y polimorfismos relacionados con el proceso estudiado a fin de poder explicar una parte significativa de la variabilidad observada en los efectos del medicamento.

Las proteínas implicadas en las acciones de los fármacos pueden dividirse en dos grandes grupos: los relacionados con la farmacogenética y con la farmacodinamia. Los primeros incluyen todos los procesos a través de los cuales el organismo trata de inactivar el fármaco y eliminarlo, es decir, la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del principio activo. Se han descrito polimorfismos en enzimas relacionados con los cuatro procesos. Respecto a la farmacodinamia, se especifican los receptores, los canales iónicos y las enzimas.

Los medicamentos con un margen terapéutico estrecho (aquellos con margen reducido entre la mínima concentración plasmática eficaz y la máxima concentración tolerada) son especialmente sensibles a las variaciones genéticas de las proteínas involucradas en su función. Pequeñas variaciones en la concentración plasmática del medicamento o sus metabolitos pueden suponer la pérdida de eficacia por niveles subterapéuticos o la aparición de toxicidad por acumulación del fármaco.

En los últimos años la convergencia de los avances en farmacogenética con los desarrollos rápidos en genómica humana ha generado el paso de la farmacogenética a la farmacogenómica, despertando un entusiasmo creciente por la “traslación” de esta disciplina evolutiva a la práctica clínica. La farmacogenómica permitirá la transferencia de conocimientos desde el laboratorio de investigación a la “cabecera del enfermo”.

EL RETO DE LA RESISTENCIA EN EL TRATAMIENTO

La resistencia al tratamiento de la depresión todavía no se ha resuelto y es motivo de preocupación. Hoy en día, este trastorno sigue generando múltiples desafíos debido a la insatisfacción terapéutica, la cronicidad, la refractariedad, la respuesta parcial y la falta de remisión. Los estudios clásicos sobre depresión, desde el primer doble ciego de Ball en 1959, constataron una eficacia terapéutica en trastornos endógenos que se situaba entre el 60% y 70% (y algo inferior en depresión no endógena). Los ensayos más recientes, por ejemplo un metaanálisis con 102 ensayos controlados, mostró una respuesta a ADT del 51%. Otro trabajo similar, con un análisis de 39 ensayos controlados con ISRS, reveló una tasa de respuesta de sólo el 47%.

El concepto de depresión resistente se estableció hacia finales de la década de los sesenta. Diversos autores, entre ellos Kielholz, López-Ibor o Ayuso, detectaron casos de pacientes que no respondían a imipramina, ocasionalmente a tratamientos con combinaciones orales de varios antidepresivos o con clomipramina EV.

Grados de resistencia a antidepresivos

En principio, se definió la depresión resistente como aquel trastorno unipolar primario que no respondía a 300 mg de imipramina o tricíclicos equivalentes ni a IMAOs. El tiempo de espera de la respuesta debía ser de un mínimo de seis semanas y tenía que haber una buena cumplimentación del tratamiento.

Más recientemente, han aparecido nuevos modelos descriptivos, así como árboles de decisión terapéutica. Algoritmos que ayudan y no limitan la toma de decisiones clínicas como los de Thase y Rush (1997), el Proyecto de Algoritmo de Medicación de Texas (Crismon, 1999), la Guía APA (2000), la Guía GEAA española (De la Gándara, 2003), o la STAR-D (Sequence Treatment Alternatives to Relieve Depression, Trivedi, 2003). Muchos de ellos manejan maniobras de optimización, potenciación, combinación o sustitución de grupos farmacológicos sin que este orden sea imperativo.

Estrategias terapéuticas

Una aproximación adecuada al problema de la depresión resistente obliga a distinguir entre depresiones refractarias frente a otras consideradas como tales pero que no lo son. Esto hace necesario evaluar los posibles errores o deficiencias terapéuticas. Por ello, lo primero es efectuar una reevaluación diagnóstica, verificar las dosis de tratamiento así como la duración del mismo y la adecuada cumplimentación por parte del paciente realizando determinaciones plasmáticas cuando éstas sean posibles.

Posteriormente, y ante el fracaso de los tratamientos básicos, se pueden poner en marcha una serie de estrategias que varían en función de los clínicos. Teniendo en cuenta que el orden no debe significar un apriorismo, se pueden sintetizar las estrategias

terapéuticas de la depresión resistente en: optimización del tratamiento, potenciación farmacológica, combinación-asociación de dos o más antidepresivos, cambio de grupo farmacológico, tratamientos experimentales y otras terapéuticas.

Estrategias de asociación-combinación

El recurso más utilizado en la terapéutica de la depresión resistente se basa en la combinación de dos o más antidepresivos que se realiza con tres objetivos: superar la resistencia farmacológica, acelerar el efecto antidepresivo y mejorar los efectos secundarios producidos por el primer antidepresivo. Los modelos fundamentales de asociación buscan: combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción (por ejemplo, tricíclicos con IMAOS), asociar medicamentos que actúan sobre dos sistemas de neurotransmisión (serotoninérgicos con noradrenérgicos o dopaminérgicos), aprovechar los efectos farmacocinéticos que favorecen incrementos de niveles plasmáticos de uno o ambos fármacos (por ejemplo, dos ISRS) y, por último, unir medicamentos que se potencian mutuamente por sus diferentes mecanismos de acción (por ejemplo, un ISRS con un antagonista de los auto y heterorreceptores presinápticos que regulan la síntesis y liberación de neurotransmisores). No obstante, esta estrategia no está exenta de ciertas desventajas, entre ellas los inconvenientes propios de la polifarmacia, la posibilidad de eventos adversos emergentes, una farmacocinética menos predecible y un incremento de los costos.

Estrategias de potenciación

Se han propuesto múltiples tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para la depresión resistente, una vez fracasan las maniobras de optimización y que se pueden agrupar en dos categorías: cambio o combinación. El primero consiste en administrar medicamentos dentro del mismo grupo farmacológico de antidepresivos. Esta estrategia tiene como principales beneficios: una reducción de eventos adversos emergentes, una farmacocinética más predecible y una disminución en los costes del tratamiento.

Respecto a las estrategias de combinación, se dispone de un amplio abanico de recursos que, si bien carecen de una estricta evidencia empírica, se están utilizando de forma universal en la práctica clínica. Entre ellos, destaca la potenciación con diferentes moléculas no antidepresivas o la asociación de dos o más tratamientos antidepresivos de forma simultánea.

Las estrategias de potenciación farmacológicas se basan en añadir medicamentos sin actividad antidepresiva propia que pueden potenciar o incrementar la eficacia del fármaco antidepresivo, siendo los principales el litio, la hormona tiroidea y la bupirona; si bien progresivamente se han ido incorporando al arsenal terapéutico agentes dopaminérgicos, antipsicóticos de segunda generación, psicoestimulantes, anticonvulsivantes, opiáceos, estrógenos, ácidos grasos omega-3, inositol y ácido fólico, entre otros.

Estrategias de potenciación con antipsicóticos

La investigación de los antipsicóticos de 2ª generación como potenciadores en la depresión resistente se fundamenta en parte en los estudios preclínicos, que sugieren que son potentes antagonistas 5HT₂ a dosis bajas y que pueden facilitar la actividad de la serotonina en el receptor 5HT_{1A} y, en consecuencia, aumentar la eficacia de los ISRS. Asimismo, algunos antipsicóticos pueden tener otras propiedades farmacológicas

que contribuyen al efecto antidepresivo. En este grupo, se incluyen el antagonismo alfa2 (risperidona), el antagonismo 5HT1A (aripiprazol y ziprasidona) y el bloqueo de la recaptación de ST y NA (ziprasidona).

Dos estudios abiertos mostraron que añadir risperidona a paroxetina o fluoxetina produce efectos beneficiosos en la calidad del sueño y la disfunción sexual. Por otro lado, la combinación de olanzapina con fluoxetina induce un marcado incremento de DA, ST y NA en el córtex prefrontal de la rata. Un estudio controlado, aleatorizado de Shelton con 28 pacientes constató una mejora significativa en el grupo de combinación desde la primera semana. Otro ensayo posterior de Corya, controlado y aleatorizado, no encontró diferencias significativas. En otro sentido, un ensayo abierto con veinte pacientes reveló un incremento en la respuesta al asociar ziprasidona al antidepresivo previo.

Por último, aripiprazol, un agonista parcial D2 y 5HT1, antagonista 5HT2, reduce la posibilidad de desencadenar una depresión o abulia. En la actualidad, está indicado en depresión resistente como tratamiento asociado a ISRS.

Otras estrategias terapéuticas

En la actualidad disponemos de otras estrategias terapéuticas para la depresión resistente:

1. **Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva:** Es una técnica no invasiva que se recomienda en los trastornos afectivos refractarios a tratamientos farmacológicos. Se conoce poco sobre su mecanismo de acción y los cambios neurofisiológicos que induce en pacientes deprimidos. Un metaanálisis realizado con seis estudios no reveló diferencias de este procedimiento frente a placebo (Carpenter, 2006). Por lo tanto, no contamos con datos suficientes, siendo una línea todavía en investigación.
2. **Fotoestimulación en Depresión con Patrón Estacional.**
3. **Estimulación Cerebral Profunda:** Técnica con alto grado de invasividad pero que, a diferencia de la psicocirugía, es reversible. Podría ser útil para tratar síntomas en la depresión comórbida asociada a trastornos extrapiramidales y en TOC. Se plantea, además, su posible papel en pacientes con depresión altamente refractaria.
4. **Privación de sueño:** Recomendado en pacientes con antecedentes de patrón estacional o con un incremento estacional de los síntomas.
5. **Psicocirugía** (Cingulotomía bilateral): Es un procedimiento extremo.
6. **Estimulación del Nervio Vago:** Bien tolerado y seguro, fue aprobado en julio del año 2005 por la FDA para su uso en depresión mayor crónica o recurrente, de forma coadyuvante, en pacientes con fracaso al menos de cuatro antidepresivos.
7. **TEC y Psicoterapia:** Constituyen dos técnicas imprescindibles.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Se ha dado un salto significativo desde la farmacología sináptica a la intracelular en la investigación de la depresión y su tratamiento. El modelo reserpina, con su capacidad para producir cuadros depresivos por depleción monoaminérgica, ha generado que todas las líneas de investigación en la terapéutica antidepresiva se hayan centrado en lograr un incremento de monoaminas en la hendidura sináptica. A pesar de que estas modificaciones bioquímicas ocurren de forma rápida y pueden

ser detectadas tras la administración de las primeras dosis de los antidepresivos, su efecto terapéutico no se hace patente hasta unas semanas después de iniciado de tratamiento, lo que sugiere que este efecto se registra tras una serie de adaptaciones a nivel neuronal.

En la década de los ochenta, tomó forma la teoría de la "Adaptación Receptorial", según la cual la activación persistente de receptores como consecuencia de la elevación de ST y NA, conduciría a una regulación a la baja de los mismos. Sin embargo, el hecho de que este fenómeno regulador no sea universal para todos los antidepresivos y de que, por otra parte, los bloqueantes de receptores betaadrenérgicos carezcan de defectos antidepresivos, e incluso puedan derivar en un cuadro depresivo depresión sujetos, ha motivado que se plantee si este mecanismo adaptativo receptorial es el único responsable del efecto terapéutico.

La acción del neurotransmisor sobre el receptor constituye solo una pequeña parte de los efectos de los mismos sobre sus neuronas diana. Se comportan como "interruptores" de los mecanismos bioquímicos responsables del efecto antidepresivo. Su actividad sobre las neuronas diana no es directa, sino que se produce a través de cascadas bioquímicas de mensajeros intracelulares. Entre estos últimos, se encuentran las proteínas unidas a las membranas, como la proteína G (PG); segundos mensajeros como el AMPc, o como el calcio intracelular; y proteínas fosforilizadoras que, modificando la dotación de fosfatos de todos los tipos de proteínas neuronales, alteran su función, siendo las responsables del amplio espectro de respuestas biológicas que se producen en la neurona, incluyendo las modificaciones en la expresión génica de los mismos.

Se ha pasado, por tanto, de una psicofarmacología superficial y sináptica a una intracelular en la que los antidepresivos ejercen una acción sobre la función cerebral gracias a cambios neuronales fenotípicos como la regulación a la baja de receptores, la síntesis de proteínas o la liberación de neurotransmisores.

La investigación no se ha limitado a los mecanismos aminérgicos clásicos (recaptación y metabolización) o a los más modernos (mecanismos receptoriales), sino que se están explorando otras áreas que la bioquímica, la biología molecular o la genómica están constantemente aportando.

Fármacos que actúan sobre subunidades de la proteína G

Un objetivo terapéutico en el abordaje de los trastornos afectivos podría implicar la actuación de agentes farmacológicos sobre la PG, medicamentos que actuarían de forma selectiva sobre subunidades de esta proteína pero de momento no se dispone de fármacos específicos sin que ocasionen efectos adversos importantes.

La investigación se centra en agentes capaces de modular de forma directa la PG, ya sea estimulándola (SCT-11) o inhibiéndola (GPCR).

Fármacos que actúan sobre el CREB

La vía del AMPc y, por tanto, del CREB puede ser potencialmente modificable por la ST y la NA, ya que están relacionados con subtipos de receptores para ambas (5HT₄,

5HT6, 5HT7 y betaadrenérgico). La regulación al alza del CREB se objetiva tras la administración de diversos antidepresivos (fluoxetina o TEC), por lo que se postula que en la depresión existe un déficit funcional centrado en el CREB.

Se puede incrementar la vía funcional del AMPc a través de la inhibición de la fosfodiesterasa, enzima responsable de su metabolización.

Rolipam, un inhibidor PDE4, tiene un efecto antidepresivo en modelos preclínicos en roedores, así como en algunos estudios realizados en pacientes depresivos. A pesar de sus efectos adversos, en especial las náuseas, esta línea de investigación permanece activa.

Fármacos que actúan sobre el BDNF (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro)

El CREB estimula la activación de genes responsables de la síntesis de diversas proteínas, una de las cuales, el BDNF, parece jugar un papel en los mecanismos que rodean el fenómeno depresivo.

El estrés disminuye la expresión de algunas neurotrofinas en el hipocampo y en el córtex frontal, lo que hace aumentar la vulnerabilidad de las neuronas a distintas formas de agresión. Por el contrario, los antidepresivos (IMAOs, ISRS, TEC) incrementan la expresión de este factor neurotrófico.

Estudios recientes han revelado que en diversas zonas cerebrales adultas, contrariamente al criterio clásico, se produce el nacimiento de nuevas neuronas, en concreto en el giro dentatus del hipocampo y en el neocórtex de mamíferos.

Entre los factores que afectan la neurogénesis, se encuentran las neurotrofinas, entre otras la 3 y 4, y también el BDNF, que están implicados en la diferenciación y crecimiento, mantenimiento y supervivencia de múltiples tipos de neuronas durante el desarrollo cerebral, así como de células no neuronales en el cerebro adulto. Por otra parte, las monoaminas son capaces de aumentar la acción neurotrófica, por lo que conjuntamente pueden participar también en la regulación de las funciones cerebrales. El BDNF, además, puede potenciar el crecimiento de neuronas como NA y ST y protegerlas de efectos neurotóxicos.

En necropsias en sujetos tratados con antidepresivos se observó un incremento del BDNF en diversas zonas del hipocampo respecto a sujetos no tratados. Estos datos son coincidentes con los incrementos de CREB en necropsias en pacientes que recibieron antidepresivos.

Desde una perspectiva terapéutica, se ha evaluado la posibilidad de incrementar la expresión del BDNF mediante la inhibición de la metabolización de la AMPc con la administración crónica de inhibidores de la fosfodiesterasa (RO-20-1724). En la actualidad, se buscan análogos del BDNF que puedan poner en marcha mecanismos intracelulares supuestamente responsables del efecto de esta neurotrofina.

Fármacos que actúan sobre el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal

El descubrimiento, hace un par de décadas, del papel del *Corticotropin Releasing Factor* (CRF) en el control de las reacciones del eje hipofiso-adrenal, así como de otras

zonas del SNC ante el estrés, revolucionó el conocimiento de la neurobiología de la depresión y abrió interesantes perspectivas terapéuticas.

En la depresión se ha descrito una hiperactividad del eje HHA (Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal) que se manifiesta por: el incremento de niveles plasmáticos, urinarios y en líquido cefalorraquídeo (LCR) de cortisol, el aumento de la frecuencia, magnitud y duración de los episodios de secreción de cortisol y ACTH; la resistencia a la supresión por dexametasona; el aumento de los niveles de CRF en LCR; y en los cerebros de depresivos “post mortem” (Mitchell, 1998), la disminución del control de retroalimentación negativo de glucocorticoides.

Por otro lado, también resulta destacable la importancia del sistema CRF en zonas extrahipotalámicas, habiéndose localizado en el núcleo central de la amígdala, en el hipocampo y en el tronco cerebral, desde donde lanzan diversas proyecciones que conectan estas áreas con zonas hipotalámicas, núcleos del rafe y locus coeruleus (LC). Es bien sabido que el LC constituye el núcleo más importante de concentración cerebral de neuronas noradrenérgicas, mientras que en los del rafe nacen la mayoría de las vías serotoninérgicas.

El papel del CRF en la mediación del estrés también parece primordial. De hecho, parece que el CRF actúa no sólo como un factor liberador de ACTH sino también como un neurotransmisor que media: las acciones endocrinas, a través del eje HHA; las reacciones emocionales gracias a los núcleos amigdalinos; las respuestas cognitivas y conductuales mediante las neuronas corticales; y las respuestas autonómicas por medio de la conexión entre áreas amigdalinas y núcleos del tronco cerebral, en especial el LC (Heim y Nemeroff, 1999). Estos fenómenos, junto con un reconocimiento de la importancia del papel de los glucocorticoides en la función cerebral, han avalado el interés terapéutico en este campo.

Por ello, se ha intentado actuar frente a la depresión modificando de forma directa los niveles de cortisol, en concreto, inhibiendo su síntesis. En esta línea, se han estudiado tres agentes inhibidores de la síntesis de corticosteroides (metirapona, aminoglutetímida y ketoconazol) y un antagonista del receptor glucocorticoide (mifepristona). En otro sentido, ha habido un gran interés durante los últimos años en el desarrollo de antagonistas del CRF como potenciales antidepresivos y ansiolíticos. En este momento, existen aproximadamente una decena de antagonistas en fase de desarrollo preclínico, aún conocidos con las siglas de los laboratorios responsables (CP154, 526; CRA1000; CRA1001; SC241; Antalarmina; NBI 27914).

Fármacos que implican al receptor NMDA

La importancia del receptor NMDA en el espectro antidepresivo viene dada ante la capacidad que exhiben diversos antidepresivos de modular este receptor. Todavía no se ha podido confirmar si este efecto se debe a la unión directa del antidepresivo sobre el receptor NMDA o es una consecuencia secundaria a la acción del medicamento. No obstante, cada vez cobra más relieve la hipótesis del mecanismo indirecto, especialmente vía el locus de la glicina. De hecho, diversos agentes antidepresivos antagonizan el locus de glicina del receptor NMDA en membranas corticales.

Desde el punto de vista clínico, se realizó una prueba conceptual en pacientes deprimidos resistentes a la terapia antidepresiva convencional, tratados con una infusión de ketamina (modulador del canal del complejo receptorial NMDA) y se observó una mejoría del humor mantenida durante 72 horas tras la administración de este agente. Por otro lado, metapramina no se usa ya en la práctica clínica debido a su toxicidad y a que no modifica de forma significativa los mecanismos aminérgicos, aunque se comporta como antagonista de baja afinidad del receptor NMDA.

Se debe tener cautela con el empleo de antagonistas competitivos de receptores de NMDA ya que, como sucede con ketamina o fenciclidina, exhiben propiedades psicotomiméticas. En la actualidad, despiertan mayor interés los agentes de baja afinidad, como la memantina empleada en procesos neurodegenerativos crónicos; o los agonistas parciales del receptor de la glicina, como el ACPC, que se encuentra en fase I de estudio; o las sustancias que actúan sobre otros locus del receptor NMDA, como eliprodil y su análogo infeprodil, ambos parece que no poseen, de acuerdo a los estudios clínicos en curso, propiedades psicotomiméticas.

Fármacos que implican al sistema opioide

Diversos autores consideran que el sistema opioide también participa en la depresión y en el mecanismo de acción de los antidepresivos, lo que ha motivado que se solicitara la aprobación de la buprenorfina en las depresiones resistentes. A todo ello ha contribuido el hecho de saber que la TEC incrementa los niveles plasmáticos de las betaendorfinas y que se haya detectado un aumento en la densidad de los receptores opioides de tipo m tanto en corteza frontal como en el núcleo caudado de los suicidas, densidad que disminuye cuando de forma crónica se administran antidepresivos.

Fármacos de interés en el sistema inmunológico

Por otro lado, se han descrito alteraciones del sistema inmune en los trastornos depresivos y también en la esquizofrenia. En este sentido, las citokinas, transportadas de manera activa al SNC, desempeñan un papel inmunológico e influyen en los mecanismos de neurotransmisión DA, NA y ST. Así, la interleukina 6 puede estimular neuronas in vitro para liberar DA y probablemente otras catecolaminas. Un incremento de la misma se asocia, además, a una disminución de triptófano en pacientes deprimidos. Varios trabajos han constatado una disminución de interleukina 6 tras el tratamiento con fluoxetina.

Fármacos que actúan sobre receptores de la neurokinina

La sustancia P, una neurokinina que actúa sobre los receptores NK1, ha despertado un enorme interés en Psiquiatría, ya que los antagonistas de estos receptores parecen exhibir propiedades ansiolíticas y antidepresivas. MK869 ha sido hasta el momento el antagonista NK1 mejor estudiado. En un ensayo controlado se confirmó su actividad antidepresiva, siendo superior al placebo y con una eficacia similar a paroxetina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amestardam JD, Horning M, Nierenberg AA. *Treatment-resistant mood disorders*. Ed. Cambridge; 2001.
2. Baffa A, Hohoff C, Baune BT y col. *Norepinephrine and Serotonin Transporter Genes: Impact on Treatment Response in Depression*. *Neuropsychobiology* 2010; 62:121-31.
3. Buschmann H, Díaz JI, Holenz J y col. *Antidepressants, antipsychotics, Anxiolytics. From chemistry and Pharmacology to Clinical Application*. Volume 1 y 2. Ed. Wiley-VCH; 2007.
4. Fañanas L. *Bases genéticas de la vulnerabilidad a la depresión*. *Anales Sis San Navarra* 2002; Vol 25, Suplemento 3: 21-42.
5. Frances A. *Opening Pandoras Box: The 19 Worst Suggestions for DSM5*. *Psychiatric Times*, 2010.
6. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principales of neural science*. Ed. International Edition. 2000.
7. Leuchter AF, Cook IA, Hamilton SP y col. *Biomarkers to Predict Antidepressant Response*. *Curr Psychiatry Rep*. 2010; 12 (6): 553-62.
8. Porcelli S, Drago A, Fabbri A y col. *Farmacogenética de la respuesta antidepressiva*. *J Neurosci. Psiquiatría*; 2011, 36 (2): 87-113.
9. Ros S, Agüera L, de la Gándara J y col. *Potential strategies for treatment-resistant depression*. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112 (Suppl.428): 14-24
10. Sanjuan J, Cela CJ. *La profecía de Darwin. Del origen de la mente a la Psicopatología*. Ed. Ars Medica; 2005.
11. Schwab M, Kaschka WP, Spina E. *Pharmacogenomics in Psychiatry*. Ed. Karger; 2010.
12. Spitzer RL. *DSM-V Transparency: Fact or Rethoric?* *Psychiatric Times*. 2009 Vol 26 No.3.
13. Torres CV, Lozano AM. *Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión resistente*. *Rev Neurol* 2008; 47(9):477-82.
14. Vallejo J, Bernardo M. *Terapia combinada con antidepressivos*. Ed. IMC; 2007.

Eduard Vieta Pascual



Presente y futuro del trastorno bipolar

El trastorno bipolar, tradicionalmente denominado “psicosis maníaco-depresiva”, afecta a más del 2% de la población, siendo una de las principales causas de discapacidad en jóvenes¹. Esta patología ilustra como pocas el progreso experimentado por la Psiquiatría a lo largo de la última década tanto en aspectos asistenciales como docentes y, especialmente, en investigación. Tan sólo con una mirada a las actividades de formación continuada, congresos, publicaciones y otros vehículos de transmisión de la información médica, queda patente que la Psiquiatría como disciplina médica, y el trastorno bipolar en particular, está alcanzando una merecida notoriedad.

Si las décadas precedentes estuvieron dominadas por los hallazgos en el campo de la ansiedad, las depresiones unipolares y, posteriormente, la esquizofrenia, en los albores del nuevo siglo han cobrado el protagonismo los trastornos bipolares y, en los países más evolucionados, también los de la conducta alimentaria. Esto se explica por la confluencia de una serie de factores. En el caso del trastorno bipolar, viene asociado a cambios en el diagnóstico y a las novedades producidas en la terapéutica. En el área de la detección, en concreto, por la ampliación de las fronteras nosológicas de la enfermedad, tanto por el lado de las psicosis, sustrayendo casuística a la “esquizofrenia de buen pronóstico”, como por las depresiones unipolares y los trastornos de personalidad, a través del trastorno bipolar de tipo II y la ciclotimia. En el ámbito de la terapéutica, la aparición de nuevos medicamentos y la extensión de indicación de otros, como por ejemplo los antipsicóticos de segunda generación, están impulsando la investigación. A todo ello, también están contribuyendo los trabajos que aspiran a comprender mejor su etiopatogenia y fisiopatología y la existencia de un sólido sustrato genético y neurobiológico. Muchos de los avances se basan en el trabajo de las redes de investigación nacional (CIBERSAM) e internacional (ENBREC), que por primera vez han unido esfuerzos para evitar duplicidades, fomentar las sinergias y aprovechar el poder estadístico de sus estudios ^{2,3}.

En la mayor parte de especialidades médicas, cuyo paradigma son las enfermedades infecciosas, los avances terapéuticos se derivan de progresos en el conocimiento de la enfermedad. Así ha sido por ejemplo en el caso del SIDA, que ha pasado en pocos años de ser incurable y mortal a tratable y con relativo buen pronóstico. Desafortunadamente, en Psiquiatría ha sucedido lo contrario, de forma que los mayores adelantos terapéuticos han sido más la causa que la consecuencia de los descubrimientos etiopatogénicos y siguen predominando los enfoques empíricos. En la investigación básica, esto se debe a la ausencia de buenos modelos animales de la enfermedad y en la clínica, a la falta de predictores de respuesta a terapéuticas, lo que obliga a estrategias de ensayo-error con los tratamientos para desesperación de los pacientes, que desearían una mayor certidumbre sobre las posibilidades de éxito.

El futuro: investigación neurobiológica- avances genéticos

La investigación genética en trastorno bipolar constituye una auténtica historia maníaco-depresiva de euforias y decepciones. Actualmente, los investigadores reconocen que es poco probable que el estudio de un gen individual permita obtener resultados concluyentes, dado que el patrón de herencia de la enfermedad parece ser complejo y

se hallan implicados múltiples genes de menor efecto, que, por otro lado, los trabajos de ligamiento difícilmente pueden identificar. Es factible pensar que algunos de estos genes estén implicados en funciones fisiológicas del funcionamiento cerebral y, por tanto, no se puedan detectar como patógenos, tal como sí sucede en la determinación genética del crecimiento celular y en algunos tipos de cáncer. Por este motivo, la investigación está dirigiéndose hacia la identificación de endofenotipos, es decir, de marcadores genéticos de componentes simples de comportamientos complejos como, por ejemplo, ciertas disfunciones neuropsicológicas, alteraciones del ritmo circadiano o la propia edad de inicio de la enfermedad. Otra estrategia prometedora es el análisis de la expresión genómica por el RNA mensajero y del mecanismo de acción de algunos fármacos.

Todo esto ha hecho que las estrategias de los investigadores en Psiquiatría genética hayan cambiado de forma radical. En lugar de insistir en estudios de ligamiento o en la búsqueda de un gen específico, las investigaciones más recientes buscan identificar sobre grandes muestras marcadores genéticos de vulnerabilidad para los trastornos bipolares o para endofenotipos relacionados. Las tecnologías de análisis múltiples mediante microarrays están facilitando el análisis simultáneo de gran número de variantes polimórficas de manera simultánea. El manejo de este volumen de información precisa de técnicas estadísticas novedosas derivadas de la 'minería de datos' que se aplican también a los análisis de lectura comparativa del genoma animal. Sin embargo, sus resultados han sido algo decepcionantes hasta la fecha.

Los avances genéticos acabarán influyendo en las futuras clasificaciones de los trastornos mentales, fomentando su dimensionalidad ⁴. Adquirirán también una enorme importancia aquellos estudios genéticos que aporten luz sobre el fenómeno de la comorbilidad. Los farmacogenéticos van también a alcanzar gran relevancia. Quizás no resulte fácil a corto plazo predecir la respuesta terapéutica, aunque hay claros indicios de la participación de factores hereditarios, pero sí de los fenómenos de intolerancia. Así, por ejemplo, la *Food & Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos acaba de incluir en el prospecto de carbamazepina el despistaje de un HLA específico, el HLA B1502, por comportar un mayor riesgo para la aparición del síndrome de Stevens-Johnson. Es un primer paso hacia una psiquiatría personalizada⁵. Datos procedentes de redes de investigación cooperativa, como *Genetics Initiative for Bipolar Pedigrees* (NIMH), *Wellcome Trust*, y el proyecto genoma, así como el análisis de genes de protección, también permitirán calcular el riesgo relativo de cada individuo de desarrollar la enfermedad y el establecimiento de parámetros más precisos de consejo genético⁶. La terapia génica, dada la complejidad de la herencia de la enfermedad, no parece factible a corto plazo, pero constituye una esperanza de futuro.

Avances en fisiopatología

La obtención de un modelo animal válido de trastorno bipolar permitiría, sin duda, comprender mejor la enfermedad y su tratamiento. Por el momento, nos tenemos que conformar con investigar en otros frentes: por un lado, en el estudio de receptores, en los mecanismos de neurotransmisión y en los segundos mensajeros (éstos últimos tienen especial interés para comprender el fenómeno del viraje), y en los episodios mixtos, que plantean notables dificultades metodológicas. Por otro, en la neuropsicoendo-

crinología y en la psicoimmunología, que aportarán luz sobre estos mismos fenómenos y sobre eventuales diferencias entre subtipos de trastornos afectivos. El papel de los factores neurotróficos en las distintas fases comienza a ser comprendido y es una fuente de progreso continuo reciente. Las hipótesis del *"kindling"* y la *"sensibilización"*, en otro sentido, han abierto líneas de investigación prometedoras que podrían integrar aspectos de diversa índole: genéticos, como las anomalías en la transducción de la señal intraneuronal; fisiopatológicos, como la participación del factor liberador de corticotropina, la ACTH y el cortisol en la fase previa al viraje depresivo y maníaco; y terapéuticos, como el mecanismo de acción de sustancias poco modernas pero importantes, como el litio, algunos antiepilépticos y los antipsicóticos atípicos.

También esperamos avances en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de las alteraciones del patrón electroencefalográfico del sueño. La investigación básica debería proporcionarnos información aplicable a las alteraciones desencadenadas por las modificaciones de la luminosidad y los cambios estacionales. Para ello, pueden adquirir cierto protagonismo los estudios de estructura molecular cerebral a partir de bancos de cerebros. Muchos de estos conocimientos se obtendrán a partir de estudios de neuroimagen cerebral.

Avances en neuroimagen y neuropsicología

La genética y la neuroimagen son campos en plena expansión. Tanto la neuroimagen estructural como funcional, en combinación con baterías neuropsicológicas, están confirmando la existencia de disfunciones cognitivas en el trastorno bipolar y facilitando la localización de las estructuras involucradas. Dichas disfunciones son más sutiles que las de la esquizofrenia, pero tienen un impacto posiblemente mayor en la calidad de vida y en la adaptación social de los afectados y podrían, por otro lado, ser susceptibles de mejorar con técnicas de rehabilitación neuropsicológica todavía por desarrollar⁷.

Las alteraciones neurocognitivas no son exclusivas de los pacientes más graves y pueden observarse también en quienes padecen trastornos bipolares de tipo II. En los próximos años, tendremos resultados de estudios neuropsicológicos en sujetos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad que nos permitirán conocer hasta qué punto las anomalías cognitivas son previas o posteriores a la aparición de la enfermedad y a la medicación administrada. Quedaría pendiente estudiar con más detalle los efectos cognitivos de los distintos fármacos. Sin embargo, para lograr avances es fundamental corregir los defectos metodológicos que presentan la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha.

Las técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía de emisión de positrones (PET) y la espectrofotometría (SPECT) de perfusión y de receptores, junto con los procedimientos mixtos de resonancia magnética funcional y espectroscópica, el desarrollo de nuevos radioligandos y la combinación o superposición de imágenes multimodales, así como la magnetoencefalografía, permitirán nuevos hallazgos sobre la fisiopatología de la enfermedad. De hecho, la aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de funciones psicológicas puede ser el puente para comprender mejor la psicopatología y su sustrato psicobiológico. Esto seguramente ayudará en el diagnóstico precoz de sujetos vulnerables o de recaídas en pacientes en remisión⁸. La neuroimagen, asimismo, se

convertirá en una herramienta fundamental en los avances nosológicos⁹ y el desarrollo de nuevos fármacos. Finalmente, el perfeccionamiento de técnicas de neuroimagen estructural podría favorecer, a largo plazo, una mejor identificación de circuitos neuronales específicos implicados en la regulación de los procesos emocionales y cognoscitivos y una localización más precisa de las áreas implicadas en procesos alterados en la enfermedad.

El futuro: investigación clínica

Uno de los avances clínicos más importantes de las últimas décadas ha sido el reconocimiento del espectro bipolar tanto en sus formas aparentemente esquizofrénicas (generalmente bipolar tipo I o esquizoafectivas), como de las neurótico-caracteriales (trastorno bipolar de tipo II y ciclotimia); es decir, hemos avanzado en la ampliación de las fronteras nosológicas, el perfeccionamiento del diagnóstico diferencial y la dimensionalización del concepto de bipolaridad.

En los próximos años, el perfeccionamiento de las clasificaciones vigentes mediante estudios prospectivos que analicen el valor relativo de determinados patrones sindrómicos y de curso permitirá delimitar subgrupos más homogéneos y válidos. Así, por ejemplo, para el diagnóstico de trastorno bipolar II se ha propuesto: reducir el número de días necesarios para cumplir criterios de hipomanía a dos, dar mayor protagonismo a la hiperactividad que a la euforia y, por último, aceptar la existencia de hipomanías mixtas en base a datos epidemiológicos. La incorporación de criterios no estrictamente clínicos como antecedentes familiares, marcadores biológicos o respuesta a fármacos a las actuales taxonomías puede facilitar la delimitación de fronteras diagnósticas, como pretende el futuro DSM-V, aunque también existe el riesgo de que las borre de forma definitiva.

La estrategia del DSM-IV en el caso de los trastornos afectivos ha sido incorporar una larga serie de especificaciones para el episodio y para el curso de la enfermedad, lo que se traduce en una mayor definición de la imagen nosológica. No obstante, esta táctica tiene sus riesgos ya que se puede acabar disponiendo de tantas especificaciones como pacientes. Sin entrar en valoraciones del valor heurístico del DSM-IV y la CIE-10, sus descendientes deberán incorporar algo más que datos clínicos para suponer un avance cualitativo real. Estaba previsto que el DSM-V, cuya publicación se esperaba para el próximo año aunque se retrasara uno más, incluyera no sólo las categorías vigentes sino también información clínica dimensional e información biológica. Sin embargo, la falta de especificidad de los biomarcadores a día de hoy hace pensar que no serán incorporados.

Los hallazgos genéticos, neuroanatómico-funcionales y terapéuticos van a modificar el modelo nosológico en un futuro y, como consecuencia, cabría esperar una mayor precisión terapéutica. A título de ejemplo, la clasificación de los pacientes según su polaridad predominante¹⁰ implica que aquellos con tendencia a más episodios maníacos responderían mejor a antipsicóticos atípicos de mantenimiento asociados a eutimizantes, mientras que los de polaridad depresiva lo harían a la asociación de eutimizantes clásicos con lamotrigina. Los enfermos con polaridad predominante indefinida, que su-

ponen alrededor del 50% del total, serían candidatos a fármacos de mantenimiento con un perfil más simétrico y amplio, como por ejemplo la quetiapina.

La posible integración en las futuras clasificaciones de las teorías del temperamento afectivo de Kraepelin, rescatadas por diversos autores y más recientemente por Akiskal, es un hecho del que deberemos felicitarnos. No obstante, las hipótesis tienen que ser validadas por investigadores independientes. Diversos trabajos están ya empezando a utilizar aspectos temperamentales como eventuales endofenotipos y predictores diagnósticos y evolutivos. El análisis científico de los temperamentos hipertímico, irritable, ciclotímico y depresivo, conjugada con información clínica, psicométrica, bioquímica y genética (sin descuidar la neuroimagen), redundará en un mejor conocimiento del sustrato psicobiológico de la bipolaridad, facilitando un mejor conocimiento y capacidad predictiva del curso de la enfermedad, sus variantes y la vulnerabilidad de los sujetos presumiblemente sanos. Todo ello debería traducirse en predictores de respuesta terapéutica y en un uso más racional de los fármacos y de las técnicas psicológicas.

El futuro: investigación terapéutica- avances en psicofarmacología

Durante la última década, hemos asistido a una auténtica explosión de nuevos medicamentos para el trastorno bipolar, entre ellos antipsicóticos y antiepilépticos, así como a aprobaciones de nuevas indicaciones de fármacos más tradicionales. Asimismo, estamos siendo testigos de la aplicación de técnicas psicológicas válidas y específicas para esta enfermedad y se ha apuntado la posibilidad de utilizar antidepresivos para mejorar el pronóstico de este trastorno. Así, se ha mostrado recientemente que algunos antipsicóticos atípicos, según su perfil receptorial, no sólo son antimaníacos¹¹ sino que también poseen acción antidepresiva y estabilizadora, lo que supone hasta cierto punto un cambio de paradigma¹². En un futuro inmediato, se prevé un aumento del uso de quetiapina para las fases depresivas y la ansiedad asociadas al trastorno bipolar, así como en el mantenimiento. Además, se comercializarán nuevos medicamentos con potencial antimaníaco, como la paliperidona (metabolito activo de la risperidona), ya comercializada para la esquizofrenia, la asenapina y la cariprazina. Otras novedosas moléculas como el agonista del receptor glutamatérgico metabotrópico podrán tener cabida en un futuro cercano.

Otra fuente de progreso provendrá, paradójicamente, del mejor uso de los tratamientos clásicos, que estamos conociendo ahora gracias a su utilización en ensayos clínicos control. Así, por ejemplo, se ha confirmado la eficacia a largo plazo del litio o el papel notable de litemias estables en la prevención del suicidio¹³. Otras novedades recientes, quizás no revolucionarias pero sí importantes en la práctica clínica, se refieren a las nuevas formulaciones y formas galénicas de los fármacos existentes: así a la risperidona de acción prolongada, que no dispone de la indicación de trastorno bipolar pero que cuenta con datos positivos, se unirán otros atípicos como la olanzapina de acción prolongada (con indicación restringida a esquizofrenia en tratamiento hospitalario) y en un futuro el palmitato de paliperidona y el aripiprazol inyectable de acción prolongada.

Las compañías farmacéuticas están desarrollando programas de investigación en el trastorno bipolar, lo que sin duda dará sus frutos a corto o largo plazo. En este momento, existe un número importante de moléculas potencialmente antipsicóticas con

tres mecanismos de acción diferentes: acción combinada sobre receptores D2 y otros no dopaminérgicos, como la mayoría de los antipsicóticos atípicos disponibles en la actualidad; acción dopaminérgica sobre receptores distintos de los D2; y acción sobre receptores como los glutamatérgicos, sigma, neurotensina, glicina, serotoninérgicos, muscarínicos y cannabinoides. Muchos de los nuevos compuestos no llegarán a la fase clínica y sólo unos pocos han conseguido o lograrán alcanzar fase II y III de investigación.

Aparte de los antipsicóticos y los antiepilépticos que están en fases tempranas de estudio, medicamentos con acción antidepresiva podrían resultar interesantes para el tratamiento y prevención de fases depresivas, especialmente si demuestran un bajo potencial de inducción de viraje. Entre ellos se encuentran los de acción melatonérgica, los antagonistas del factor liberador de corticotropina, los antagonistas de la sustancia P, los antigluocorticoides (como el Ketoconazol), los agonistas dopaminérgicos y los agonistas glutamatérgicos, aunque algunos no están dando los resultados esperados.

Por otro lado, se está estudiando el mecanismo de acción del litio y otros estabilizadores, lo que permitirá detectar las dianas biológicas para el desarrollo de nuevos eutimizantes. La investigación reciente que se está desarrollando con el litio está proporcionando, por un lado, conocimientos valiosos sobre mecanismos neurobiológicos de la regulación del estado de ánimo y, por otro, esta favoreciendo la investigación en nuevos tratamientos basados más en la fisiopatología que en la *'serendipity'*.

Actualmente, nadie duda que el trastorno bipolar es un síndrome que agrupa una serie de trastornos neuropsiquiátricos que tienen en común alteraciones en la neurotransmisión, cambios en las vías de transducción de la señal, anomalías en la expresión génica y probablemente daño neuronal progresivo. Por consiguiente, los efectos clínicos de los estabilizadores del humor requieren tratamiento crónico, que actuará a través de una cascada de mecanismos intracelulares, desde la regulación de la transducción de la señal hasta la expresión génica. Es probable que alteraciones en genes comunes, como los responsables de la neuroprotección, constituyan el mecanismo fisiopatológico último que se traduzca en el síndrome bipolar. Por ello, los nuevos tratamientos deberán dirigirse a impedir la muerte neuronal y a facilitar la neurogénesis, la neuroplasticidad y la resiliencia celular. Deberán, además, ser capaces, como el litio, de incrementar el volumen de la sustancia gris cerebral.

Por otro lado, se ha apuntado la posibilidad de utilizar como estabilizadores del humor ciertas sustancias alimentarias como los ácidos grasos omega-3. En un ensayo clínico controlado con placebo se mostraron eficaces en depresión bipolar. Aunque es cierto que este estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas, resulta interesante la conexión entre estas sustancias, el mecanismo de acción de los eutimizantes más utilizados y las alteraciones de los lípidos descritas en algunos pacientes suicidas.

En definitiva, el mejor conocimiento de los medicamentos con acción estabilizadora del humor introducirá cambios en la nomenclatura y la clasificación de los psicofármacos, por ejemplo en función de su eficacia según la polaridad predominante, es decir, dependiendo de su índice de polaridad.

Avances en tratamientos biofísicos

Un gran número de técnicas e intervenciones biofísicas se han propuesto como tratamientos alternativos para el trastorno bipolar, pero pocas han pasado la prueba de un ensayo controlado. Algunas son técnicas relativamente novedosas, como la estimulación del nervio vago, la estimulación magnética o la estimulación cerebral profunda, mientras que otras son clásicos recuperados tipo la terapia electroconvulsiva de mantenimiento.

La estimulación del nervio vago constituye una alternativa válida en depresiones bipolares resistentes¹⁴ y la estimulación magnética transcraneal podría resultar efectiva y extraordinariamente inocua, pero por el momento no se dispone de resultados en lo relativo a la eficacia, especialmente a largo plazo. También en un futuro próximo las técnicas de psicocirugía podrían convertirse en una alternativa válida y no quedar limitado su uso sólo a los casos desesperados. Una alternativa “limpia” y reversible a la misma serían las técnicas de estimulación cerebral profunda, aunque todavía se encuentran en fase muy preliminares de investigación.

Avances en psicoterapia y rehabilitación

La última década ha sido decisiva en la historia de los tratamientos psicológicos para el trastorno bipolar. Las modernas intervenciones psicológicas, básicamente psicoeducativas pero también combinadas con elementos cognitivos y conductuales, están comenzando a ser evaluadas y perfeccionadas con el objetivo de confirmar su eficacia y obtener de ellas el máximo provecho⁷.

En este sentido, diversos ensayos controlados han reflejado la eficacia profiláctica de la psicoeducación y el abordaje cognitivo-conductual, aunque naturalmente en combinación con la medicación. Datos recientes apoyan, por otro lado, el uso de la psicoeducación en subtipos específicos de la enfermedad como el trastorno bipolar II.

Menos claro está el papel de los abordajes psicosociales en los episodios agudos, aunque resultados recientes del estudio STEP-BD invitan a ser optimistas¹⁵. Son necesarios, asimismo, trabajos controlados de diversas psicoterapias en la depresión bipolar leve y moderada, sobre todo si no contamos con un antidepresivo con baja capacidad inductora de viraje.

En un futuro próximo, esperamos que se desarrollen técnicas de rehabilitación neuropsicológica para luchar contra los sutiles, aunque cualitativamente graves, déficits que presentan estos pacientes. Queda, por último, por demostrar si existe margen para revertir los trastornos neuropsicológicos y, sobre todo, sus consecuencias funcionales tanto a través de técnicas psicológicas como de medicación.

Nuevo campo

Afortunadamente, la investigación en trastorno bipolar apenas está comenzando a explorar. Algunas de las áreas en mayor expansión comportarán posibles tensiones para el sistema sanitario, que deberá adaptarse a los cambios (Tabla 1). Se está progresando en el campo del diagnóstico y se están investigando como nunca en la historia con tratamientos farmacológicos, físicos y psicológicos. El futuro se perfila prometedor, pero se deben confirmar, mediante ensayos clínicos rigurosos, las esperanzas depositadas

en estas nuevas aproximaciones. Aunque tenemos que conocer estas novedades, no debemos olvidar que el tratamiento de elección debe estar basado en la evidencia científica e, inexcusablemente, en la experiencia clínica y que cada paciente debe ser tratado de forma individual.

TABLA 1. Implicaciones para el sistema sanitario del progreso de la investigación en trastorno bipolar.

Deberán coexistir las Unidades especializadas de los hospitales de alta tecnología con los centros de salud mental comunitarios.
El sistema deberá ser capaz de combinar la apuesta por la innovación con la sostenibilidad.
Deberá aprovechar el hecho de que nuestro sistema ofrece una oportunidad única de combinar excelencia asistencial con investigación clínica y docencia.
Se evolucionará hacia una medicina y una psiquiatría personalizada.
Habrà un protagonismo creciente de los pacientes y familiares en las decisiones terapéuticas.
Deberá colaborar en la lucha contra el estigma de las enfermedades mentales.
Habrà un papel creciente de la tecnología aplicada a los procesos diagnósticos, de monitorización de procesos y terapéuticos.
Papel creciente de las guías de la práctica clínica, protocolos y algoritmos terapéuticos basados en la evidencia para reducir la variabilidad de la práctica clínica.
Generalización de las intervenciones psicoeducativas de grupo en los centros de salud mental comunitarios.
Introducción de técnicas de rehabilitación neurocognitiva.
Aplicación de modelos de estadije de las enfermedades mentales.
Introducción de nuevas técnicas neurofísicas y neuroquirúrgicas de tratamiento de las enfermedades mentales.
Realización de estudios de farmacovigilancia y coste-eficacia promovidos por la Administración.
Sistema de financiación mixto: algunas prestaciones deberán ser cofinanciadas por los usuarios o por las compañías de seguros.
Se generalizarán las intervenciones y la monitorización a distancia y <i>online</i> .
Se atenderán mejor las necesidades de salud física de la población con enfermedades mentales.

En el trastorno bipolar, al igual que sucede en otras áreas de la Medicina, nos dirigimos hacia una medicina personalizada en la que los biomarcadores y las características específicas del paciente condicionarán los algoritmos terapéuticos. Todo ello, junto con la progresiva implicación de los afectados en las decisiones respecto al tratamiento de la enfermedad, cambiará nuestra forma de hacer Psiquiatría. En todo el mundo proliferan asociaciones de pacientes y familiares que aspiran a un legítimo protagonismo y que van a ser los motores de los futuros avances en el diagnóstico y tratamiento, reclamando además recursos asistenciales, más y mejor investigación, mayor consideración y luchando frente el estigma.

El optimismo y el progreso tecnológico no debería cegarnos en la búsqueda de mejoras sustanciales en el abordaje médico integral de las enfermedades mentales y la imperiosa necesidad de hacer sostenible nuestro sistema sanitario no puede cerrarnos la puerta a la innovación, al progreso y a la libertad de prescripción de los médicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):543-52.
2. Vieta E. Progress in research at the CIBERSAM's affective disorders programme of the University of Barcelona Hospital Clinic. *Eur J Psychiatr*. 2009;23 Suppl 1:174-80.
3. Vieta E. Terciarismo en Psiquiatría: el programa de trastornos bipolares del Clínic de Barcelona. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2011; 4: 1-4.
4. Vieta E, Phillips M. Deconstructing bipolar disorder: A critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophrenia Bull* 2007; 33: 886-92
5. Vieta E, Grunze H. Bipolar disorder: A focus on depression. *New Engl J Med* 2011; 364: 1581-1582.
6. Wellcome Trust Case Control Consortium et al. Association scan of 14,500 non synonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nature Gen*. 2007;39:1329-37.
7. Martínez-Arán A, Torrent C, Solé B, Bonnín CM, Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin Prac Epidemiol Ment Health*, in press.
8. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull*. 2007; 33:893-904.
9. Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, Fernandez-Corcuera P, Sans-Sansa B, Monté GC, Capdevila A, McKenna PJ, Salvador R. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2011 May 23. [Epub ahead of print]
10. Colom F, Vieta E. The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology*. 2009;42:209-18.
11. Yildiz A, Vieta E, Tohen M, Baldessarini RJ. Factors modifying drug and placebo responses in randomized trials for bipolar mania. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Feb 7:1-13. .
12. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Feb;13(1):5-14.
13. Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):27-35.
14. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*. 2008 Sep;110(1-2):1-15.
15. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L, Araga M, Gonzalez JM, Shirley ER, Thase ME, Sachs GS. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Apr;64(4):419-26.



Costes socioeconómicos de la patología psiquiátrica

El estudio de la Carga Global de Enfermedad (CGE) en el mundo llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ puso en primer plano la importancia de las enfermedades neuropsiquiátricas dentro del campo de la salud pública. Parte de la originalidad del planteamiento de este trabajo radicó en la decisión de fijar como medida de la salud de las poblaciones una combinación de datos relativos a la mortalidad producida por las distintas patologías y a la discapacidad. Como medida resumen, se acordó emplear los años de vida ajustados por discapacidad (AVADs o *Disability Adjusted Life Years*), que permiten valorar conjuntamente las consecuencias mortales y no mortales de cada una de las patologías estudiadas.

Aplicando esta medida, la proporción vinculada a las enfermedades mentales mundiales resultó de un 10,5% del total en el año 1990. Las últimas estimaciones llevadas a cabo por nuestro grupo de investigación en colaboración con la OMS para el año 2000 indican que los trastornos depresivos suponen el 4,5% de la carga global de la enfermedad en el mundo (65 millones de años de vida ajustados por discapacidad perdidos en total), una cifra similar a la atribuida a la enfermedad cardíaca isquémica, a las patologías diarreicas o al impacto combinado del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En la clasificación en función de los años de vida perdidos por discapacidad (AVD o *Years Lost due to Disability*), cuatro trastornos mentales figuran entre las diez primeras posiciones: los trastornos depresivos unipolares, la esquizofrenia, el trastorno por abuso de alcohol y el trastorno bipolar^{2,3} (Figura 1). Las proyecciones llevadas a cabo por la OMS para el año 2020 apuntan a que la importancia relativa de los trastornos mentales ascenderá a un 15% del total, debido fundamentalmente a la mayor expectativa de vida en la población y a la disminución de la carga atribuible a las enfermedades infecciosas.

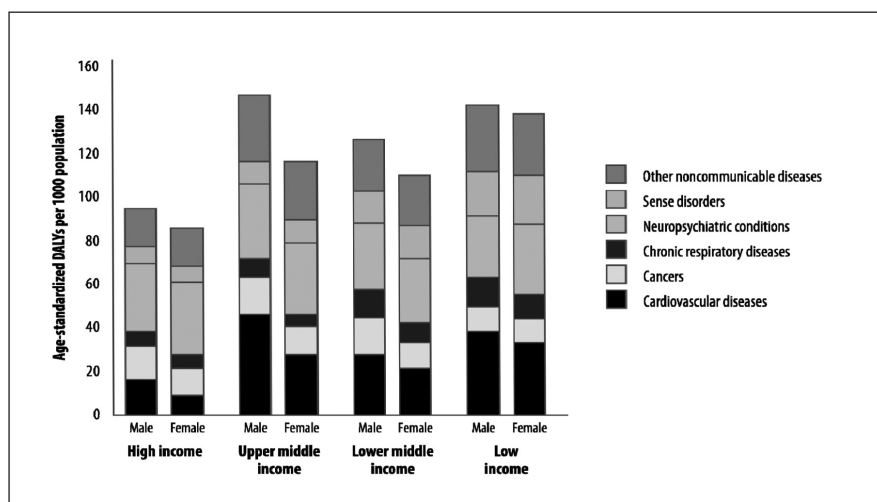


Figura 1: DALYs por grupos de enfermedades para el año 2004

¿Qué se puede hacer para reducir la carga de los trastornos mentales y a qué coste? En primer lugar, es necesario disponer de información acerca de estrategias de intervención en salud mental que sean eficaces, generalizables y asumibles por el sistema sanitario. Son múltiples las pruebas disponibles de la efectividad y costes de un amplio rango de intervenciones farmacológicas y psicosociales para el tratamiento y el manejo de estos trastornos. A la hora de decidir cuáles de ellas pueden ser más adecuadas, uno de los criterios a tener en cuenta es la ventaja en términos de coste-efectividad.

El análisis coste-efectividad es una técnica de evaluación económica en la que se compara los efectos de dos o más tecnologías sanitarias en términos de unidades naturales de efectividad mientras que los costes se valoran en unidades monetarias. La metodología de los estudios de carga de enfermedad permite disponer de una misma unidad de efectividad, como los AVADs, comparando distintas intervenciones para una misma patología.

Pero en la evaluación económica de tecnologías sanitarias también se han utilizado métodos basados en preferencias individuales. Existen diversas medidas genéricas de calidad de vida relacionadas con la salud con versiones españolas correctamente validadas⁴, pero sólo una de ellas, el EuroQol⁵, ofrece unas unidades de medida, los *Quality Adjusted Life Years* o Años de Vida Ajustados por Calidad (QALY o AVAC), que tienen en cuenta también los años de vida y resultan útiles para un análisis de coste-efectividad. Otro instrumento reciente, el SF-36, constituye una de las escalas genéricas con mayor potencial de uso en la evaluación de los resultados clínicos. El mismo cuenta con una versión validada al español⁶ y ha sido utilizado en el ámbito de los trastornos mentales en la población general⁷. Aunque fue diseñado para evaluar un perfil de salud, ha logrado ofrecer un índice sintético basado en preferencias individuales de una muestra de estados de salud utilizando la escala visual analógica (VAS) y el juego estándar, tras una previa reducción del perfil de salud a seis dimensiones⁸.

Con el objetivo de llevar a cabo comparaciones sistemáticas, la OMS ha puesto en marcha el proyecto WHO-CHOICE (*Choosing Interventions that are Cost-Effective*), proponiendo un modelo de análisis coste-efectividad de las intervenciones en el ámbito de la salud.

Aplicación del WHO-CHOICE en salud mental

Dado el creciente consenso que existe en atribuir a los trastornos mentales una amplia proporción de la carga global de enfermedad⁹, no es de extrañar que una de las áreas donde el WHO-CHOICE ha desarrollado una mayor actividad investigadora sea, precisamente, la salud mental. Son tres los criterios fundamentales que han guiado la selección de los trastornos a analizar¹⁰:

- Carga en la salud pública e importancia de los trastornos.
- Disponibilidad de intervenciones eficaces y potencialmente coste-efectivas.
- Disponibilidad de datos sobre epidemiología, efectividad clínica, utilización de recursos y costes.

De acuerdo con el primer punto, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión (unipolar) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) han sido los trastornos seleccionados, ya que todos ellos aparecen situados entre los diez primeros puestos de la lista

de causas de discapacidad en el mundo⁹. Para cada uno se identificó un conjunto de intervenciones específicas, incluyendo tanto tratamiento farmacológico como psicosocial, y estimando su eficacia mediante las revisiones de la literatura publicada al respecto. Se encontraron pruebas de la efectividad de los tratamientos asociados a tres de las patologías consideradas, pero no para el TOC, por lo que éste fue sustituido por el trastorno de pánico como prototípico para representar los trastornos de ansiedad. El análisis de coste-efectividad global de estas patologías pone de relieve, entre otros hechos, que:

1. Las intervenciones más eficaces para tratar trastornos mentales comunes (depresión y pánico) pueden ser consideradas *muy coste-efectivas*, de acuerdo con el criterio de la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS. Es decir, el coste por AVAD ahorrado resulta inferior a la renta *per capita* anual media de la región considerada.
2. Las intervenciones en el ámbito comunitario para trastornos mentales más severos (antipsicóticos típicos y estabilizadores de ánimo para esquizofrenia y trastorno bipolar) cumplen el criterio de coste-efectividad, siendo el coste por AVAD ahorrado inferior a tres veces la renta *per capita* anual.

Los análisis dedicados a la depresión y el trastorno bipolar han sido publicados en dos artículos independientes. Respecto a depresión¹¹, las alternativas de tratamiento consideradas (antidepresivos antiguos –tricíclicos-, nuevos antidepresivos-inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina-, psicoterapia breve, antidepresivos antiguos más psicoterapia breve, nuevos antidepresivos más psicoterapia breve, cuidados proactivos y antidepresivos antiguos, cuidados proactivos y nuevos antidepresivos) mostraron un claro potencial para reducir la carga mundial asociada al trastorno, en concreto, entre un 10% y un 30%. Asimismo, las estrategias que implicaban el uso de tricíclicos, con o sin cuidados proactivos, eran más coste-efectivas que aquellas basadas en la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, especialmente en las regiones en desarrollo. Por otro lado, las intervenciones efectivas en atención primaria resultaron ‘muy coste-efectivas’ según el criterio de la OMS y se subrayó el carácter prioritario de las mismas a la hora de hacer frente a la depresión¹². Como conclusión fundamental, se señaló la necesidad de aumentar la cobertura de las intervenciones como medida prioritaria para la reducción de la carga mundial de la depresión.

En cuanto al trastorno bipolar¹³, los resultados señalan al tratamiento con litio y cuidado psicosocial (litio, ácido valproico, litio más tratamiento psicosocial, ácido valproico más tratamiento psicosocial) como la alternativa más coste-efectiva de las evaluadas. Las intervenciones comunitarias demostraron una mayor efectividad que las basadas en servicios hospitalarios, moviéndose en el rango de calificación de ‘coste-efectivas’ a la de ‘muy coste-efectivas’ según el criterio de la OMS.

Finalmente, en el caso de la esquizofrenia, han sido cuatro las intervenciones consideradas por el WHO-CHOICE: antipsicóticos tradicionales (neurolépticos), nuevos antipsicóticos (atípicos), antipsicóticos tradicionales con tratamiento psicosocial y nuevos antipsicóticos con tratamiento psicosocial.

Impacto laboral de la enfermedad mental

A pesar de la mejora en el acceso a la atención mental y el aumento en la prescripción de psicofármacos experimentado en los países occidentales^{14,15,16,17}, diversos estudios, entre ellos epidemiológicos, reflejan que estas enfermedades originan enormes costes para el individuo, las empresas y la sociedad en general. Así, en un estudio reciente del Departamento de Salud de Cataluña, el coste de la depresión en el año 2006 se estimó en 736.003.083 euros, un 0,38% del PIB de ese año (Figura 2). El mismo está asociado en la mayoría de los casos a los costes indirectos de la enfermedad y, concretamente, a los derivados de paliar su impacto en el ámbito laboral.

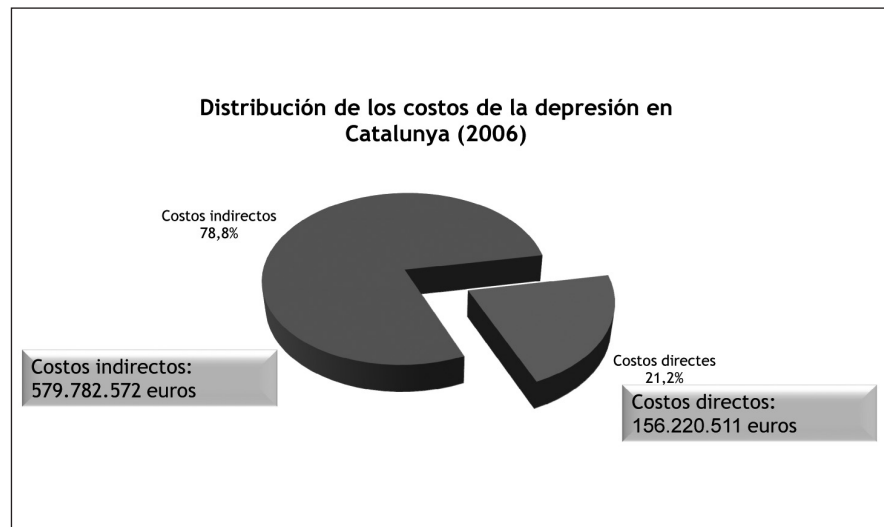


Figura 2: Coste de la depresión en Catalunya para el año 2006.
Salvador-Carulla et al (en prensa)

En el año 1998, la depresión mayor causó entre el 4 y el 8% de las bajas laborales en nuestro país¹⁸. Análisis más recientes realizados por aseguradoras muestran que la depresión constituye la segunda causa de discapacidad laboral en España y en algunos colectivos como la enseñanza, la primera¹⁹. Estos datos se reproducen en la mayoría de los países europeos, donde el número de bajas laborales por depresión ha aumentado en las últimas décadas, situándose entre los diez trastornos con mayor impacto en días de trabajo perdido (WLD)²⁰.

El concepto de discapacidad laboral en la literatura es extenso y diverso e incluye a su vez otras definiciones como:

1. Presentismo: Es la pérdida significativa de productividad por parte del trabajador en su puesto debido a problemas de salud²¹. También llamado *cut-back days*, está ligado fundamentalmente a la depresión y es fuente de grandes pérdidas en las empresas^{22,23,24,25,26}.

Los hechos más frecuentes de presentismo por depresión suelen ser la lentitud a la hora de desarrollar el trabajo, los errores frecuentes, dificultad en la concentración, con olvidos de forma recurrente, y mala relación con los compañeros.

2. Absentismo: Es la ausencia del trabajador en su puesto laboral durante mediodía o más debido a su estado de salud. Diversos estudios europeos han apuntado a la depresión mayor como una de las principales causas de absentismo en término de días de trabajo perdidos (WLD)^{27,28,29}.

En algunos países, como España, se considera a la depresión como enfermedad laboral, de forma que el sistema sanitario concede al trabajador un certificado de baja laboral expendido por un profesional sanitario, en concreto, por los médicos de atención primaria. Este certificado permite al empleado recibir durante ese tiempo una remuneración similar a la que recibiría si estuviera trabajando.

3. Incapacidad laboral permanente: Si la baja laboral persiste durante un largo periodo de tiempo, el trabajador debe acudir a un tribunal que evalúa su nivel de discapacidad y si es lo suficientemente grave, se le concede una pensión por discapacidad vitalicia. En Alemania, según la OIT, la depresión está presente en el 7% de las jubilaciones anticipadas y hace que los trabajadores se retiren un año y medio antes que la población general³⁰. Esta baja permanente se produce de forma más probable si coexisten al mismo tiempo otros problemas de salud³¹.

Durante muchos años, se ha asumido que la recuperación sintomática de algunas enfermedades mentales de uso episódico, como los trastornos afectivos, se acompaña de la recuperación en el ámbito laboral. Sin embargo, diversos estudios longitudinales están demostrando que las trayectorias de recuperación sintomática y laboral no siempre coinciden, siendo en muchos casos la recuperación laboral más tardía^{32,33}.

Por ello, el objetivo principal del tratamiento no solo debe ser paliar los síntomas, sino permitir la completa recuperación funcional del paciente y favorecer su integración y participación en todos los ámbitos de la sociedad. En este sentido, las intervenciones con fármacos antidepresivos en la depresión, aunque ayudan a reducir la discapacidad laboral, no la reducen completamente por sí mismos^{34,35}. Por tanto, es necesario considerar que hay factores que no se están teniendo en cuenta en los tratamientos y que influyen sobre el fenómeno de la discapacidad laboral.

En esta línea, se están desarrollando diversos estudios sobre discapacidad laboral para determinar qué factores pueden estar influyendo sobre la misma. Conocerlos permitirá mejorar los tratamientos, realizar intervenciones con carácter preventivo en el ámbito laboral en las poblaciones de riesgo y reducir la gran carga económica que supone esta enfermedad a nivel social, sanitario y laboral.

La agenda de la investigación

El análisis de la carga de enfermedad y el impacto de las distintas intervenciones sobre la misma favorece también la identificación de los límites de las estrategias terapéuticas disponibles y puede ayudar a perfilar las necesidades de investigación (figura 3).

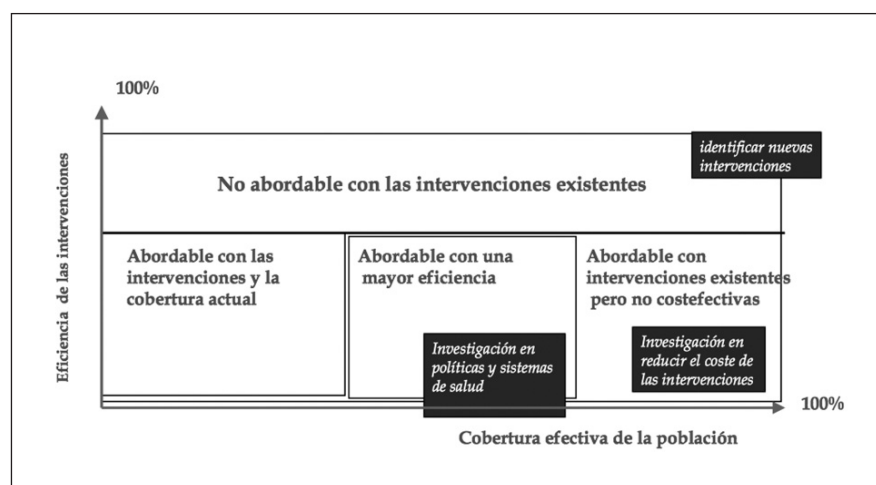


Figura 3: Modelo de la OMS para la identificación de necesidades en la investigación a partir del análisis de la carga de enfermedad (Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Interventions Options, 1997)

En la actualidad, una proporción de la carga de las enfermedades está siendo abordada de forma adecuada con las estrategias de intervenciones utilizadas en nuestro sistema sanitario, pero hay otra parte de la carga que no se está evitando y que, sin embargo, se podría prevenir si se incrementara la eficiencia de los sistemas sanitarios. Por ejemplo, un porcentaje de pacientes con depresión que consultan con los médicos de atención primaria no están siendo diagnosticados de forma correcta. Esta falta de reconocimiento obedece a muchos factores, siendo el más importante la forma de presentación clínica de los trastornos depresivos en atención primaria en la que típicamente predominan los síntomas somáticos³⁶. El desarrollo y la aplicación generalizada de instrumentos que evaluarán rápidamente la presencia de trastornos depresivos en pacientes con síntomas somáticos no explicados podría ser una vía de mejora de la calidad de la asistencia a la depresión.

En muchos otros casos, a los pacientes se les prescribe un tratamiento adecuado al que, sin embargo, no se adhieren, por lo que no se pueden beneficiar de las terapéuticas que están disponibles, son eficaces y asumibles dentro del presupuesto sanitario. Para frenar esta situación, se haría necesaria la implementación de programas de entrenamiento en atención primaria centrados no solo en la adquisición de habilidades diagnósticas y terapéuticas, sino también en el desarrollo de estrategias que favorezcan el cumplimiento terapéutico.

En otro sentido, una parte de la carga de la enfermedad se podría evitar con estrategias de tratamiento ya existentes, pero que en el momento actual no son coste-efectivas. Las actuaciones en este nivel irían encaminadas a reducir el coste de las intervenciones. Por ejemplo, nuestro sistema sanitario no puede asumir que todos los casos de depresión sean derivados a los especialistas para recibir un tratamiento farmacológico complementado con un abordaje psicoterapéutico. Las acciones pueden centrarse en el desarrollo de modelos de intervención coste-efectivos en atención primaria que per-

mitan el abordaje eficaz de la depresión con un protocolo de actuación en casos resistentes y la derivación a atención especializada en casos concretos³⁷.

Asimismo, hay un porcentaje del total de la carga de la enfermedad mental que no se puede abordar adecuadamente con ninguna de las intervenciones actualmente existentes. La investigación a este nivel debe ir encaminada al desarrollo de nuevas estrategias. Esto justificaría, por ejemplo, la inversión en el desarrollo de nuevos tratamientos que permitieran reducir el tiempo de aparición de la respuesta terapéutica o disminuir la cifra de cuadros resistentes al primer agente terapéutico o tratar de forma eficaz los síntomas residuales. La investigación a este nivel no debe ser exclusivamente biológica.

Por otro lado, una parte de las personas con enfermedad mental no contacta con los dispositivos sanitarios ni consulta por esta enfermedad, por lo que parte de los recursos se deben dirigir al desarrollo de técnicas de intervención poblacional que generen que los sujetos con este trastorno consulten con los centros asistenciales y, por tanto, puedan beneficiarse de las intervenciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJL & Lopez A (1996). *The Global Burden of Disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Harvard School of Public Health.
2. World Health Organization (2001a). *The World Health Report 2001 -- Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva: World Health Organization.
3. Ustun, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., Mathers, C., & Murray, C. J. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br.J Psychiatry*, 184, 386-392.
4. Badia, X. (1995). La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en la evaluación económica. In J.A.Sacristan, X. Badia, & J. Rovira (Eds.), *Farmacoeconomía* (pp. 77-99). Madrid: EDIMSA.
5. Gaminde, I. & Cabañes, J. M. (1996). Measuring Valuations for health States amongst the General Population in Navarre (Spain). In X.Badia, M. Herdman, & A. Segura (Eds.), *Proceedings of the EuroQol Plenary Meeting. Barcelona, 3-6 October 1995* (pp. 113-122). Barcelona: Institut de Salut Pública de Catalunya.
6. Alonso, J., Prieto, L., & Anto, J. M. (1995). [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med.Clin. (Barc.)*, 104, 771-776.
7. Ayuso-Mateos, J. L., Lasa, L., Vazquez-Barquero, J. L., Oviedo, A., & Diez-Manrique, J. F. (1999). Measuring health status in psychiatric community surveys: internal and external validity of the Spanish version of the SF-36. *Acta Psychiatr.Scand.*, 99, 26-32.
8. Brazier, J., Usherwood, T., Harper, R., & Thomas, K. (1998). Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin.Epidemiol.*, 51, 1115-1128.
9. World Health Organization (2001b). *The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope*. Ginebra: World Health Organization.
10. Chisholm, D. (2005). Choosing cost-effective interventions in psychiatry: results from the CHOICE programme of the World Health Organization. *World Psychiatry*, 4, 37-44.
11. Chisholm, D., Sanderson, K., Ayuso-Mateos, J. L., & Saxena, S. (2004). Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions. *Br.J Psychiatry*, 184, 393-403.

12. Ayuso Mateos, J. L. (2004). [Depression: a priority in public health]. *Med.Clin.(Barc.)*, 123, 181-186.
13. Chisholm, D., Van Ommeren, M., Ayuso-Mateos, J. L., & Saxena, S. (2005). Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *Br.J Psychiatry*, 187, 559-567.
14. Alonso, M. P., de Abajo, F. J., Martínez, J. J., Montero, D., Martín-Serrano, G., & Madurga, M. (1997). [Evolution of antidepressive drug consumption in Spain. The impact of selective serotonin re-uptake inhibitors]. *Med.Clin.(Barc.)*, 108, 161-166.
15. Kadusevicius, E., Mikucionyte, L., Maciulaitis, R., Milvidaite, I., & Sveikata, A. (2006). Trends in the consumption of antidepressant drugs in Lithuania in 2002-2004. *Medicina (Kaunas.)*, 42, 1020-1029.
16. Poluzzi, E., Motola, D., Silvani, C., De, P. F., Vaccheri, A., & Montanaro, N. (2004). Prescriptions of antidepressants in primary care in Italy: pattern of use after admission of selective serotonin reuptake inhibitors for reimbursement. *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, 59, 825-831.
17. Raymond, C. B., Morgan, S. G., & Caetano, P. A. (2007). Antidepressant utilization in British Columbia from 1996 to 2004: increasing prevalence but not incidence. *Psychiatr.Serv.*, 58, 79-84.
18. Consultores para Europa & Gabinete de estudios Sociologicos (1997). *Libro blanco sobre la calidad asistencial de la depresion en España y la colaboracion entre la psiquiatria y la asistencia primaria para su mejora*. Madrid: Bernard Krief.
19. Garcia Calleja M (1998). *Problemas de Salud y Absentismo por Incapacidad Laboral en el profesorado de la enseñanza no universitaria. Período 1989-1994*. Tesis Doctoral.Universidad de Valladolid.
20. Laitinen-Krispijn, S. & Bijl, R. V. (2000). Mental disorders and employee sickness absence: the NEMESIS study. Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, 35, 71-77.
21. Hemp, P. (2004). Presenteeism: at work—but out of it. *Harv.Bus.Rev.*, 82, 49-58, 155.
22. Adler, D. A., McLaughlin, T. J., Rogers, W. H., Chang, H., Lapitsky, L., & Lerner, D. (2006). Job performance deficits due to depression. *Am.J.Psychiatry*, 163, 1569-1576.
23. Druss, B. G., Schlesinger, M., & Allen, H. M., Jr. (2001). Depressive symptoms, satisfaction with health care, and 2-year work outcomes in an employed population. *Am.J.Psychiatry*, 158, 731-734.
24. Lim, D., Sanderson, K., & Andrews, G. (2000). Lost productivity among full-time workers with mental disorders. *J.Ment.Health Policy Econ.*, 3, 139-146.
25. Sanderson, K., Tilse, E., Nicholson, J., Oldenburg, B., & Graves, N. (2007). Which presenteeism measures are more sensitive to depression and anxiety? *J.Affect.Disord.*, 101, 65-74.
26. Wang, P. S., Beck, A. L., Berglund, P., McKenas, D. K., Pronk, N. P., Simon, G. E. et al. (2004). Effects of major depression on moment-in-time work performance. *Am.J.Psychiatry*, 161, 1885-1891.
27. Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H. et al. (2004). Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.*, 38-46.
28. Lepine, J. P., Gastpar, M., Mendlewicz, J., & Tylee, A. (1997). Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int.Clin.Psychopharmacol.*, 12, 19-29.
29. Kruijschaar, M. E., Hoeymans, N., Bijl, R. V., Spijker, J., & Essink-Bot, M. L. (2003). Levels of disability in major depression: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J.Affect.Disord.*, 77, 53-64.

30. Karpansalo, M., Kauhanen, J., Lakka, T. A., Manninen, P., Kaplan, G. A., & Salonen, J. T. (2005). Depression and early retirement: prospective population based study in middle aged men. *J.Epidemiol.Community Health*, 59, 70-74.
 31. Isometsa, E. T., Katila, H., & Aro, T. (2000). Disability pension for major depression in Finland. *Am.J.Psychiatry*, 157, 1869-1872.
 32. Mintz, J., Mintz, L. I., Arruda, M. J., & Hwang, S. S. (1992). Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch.Gen.Psychiatry*, 49, 761-768.
 33. Spijker, J., Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2004). Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr.Scand.*, 110, 208-214.
 34. Beuzen, J. N., Ravily, V. F., Souetre, E. J., & Thomander, L. (1993). Impact of fluoxetine on work loss in depression. *Int.Clin.Psychopharmacol.*, 8, 319-321.
 35. Burton, W. N., Chen, C. Y., Conti, D. J., Schultz, A. B., & Edington, D. W. (2007). The association of antidepressant medication adherence with employee disability absences. *Am.J.Manag.Care*, 13, 105-112
 36. Bair, M. J., Robinson, R. L., & Katon, W. K. K. (2003). Depression and pain comorbidity. A literature review. *Arch Intern Med*, 161, 2433-2445.
 37. Simon GE, K. W. V. M. (2001). Cost-effectiveness of a collaborative care program for primary care patients with persistent depression. *Am.J Psychiatry*, 158, 1638-1644.
- (1999). Eurostat [On-line]. Available: www.eurostat.com
- Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Interventions Options (1997). *Investing in Health Research Relating to Future Intervention Options*. Geneva: WHO.

José María Sánchez Monge



El factor humano: luchando contra la estigmatización

La Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental (FEAFES) es la única organización de ámbito estatal que agrupa desde 1983 a las federaciones y asociaciones de familiares y personas con enfermedad mental en España. Actualmente, la Confederación integra a 19 federaciones y asociaciones uni-provinciales, reuniendo a 285 entidades, y cuenta con más de 45.000 socios.

Es miembro fundador de la Federación Europea de Familiares de Personas con Enfermedad Mental (EUFAMI); miembro de la *World Fellowship for Schizophrenia and Allied Disorders* (WFSAD); de la *World Federation for Mental Health* (WFMH), de *Mental Health Europe* (MHE) y de la Asociación Española del Pacto Mundial (ASEPAM).

Ostenta la vicepresidencia del Comité Español de Representantes de Personas con Discapacidad (CERMI) y es patrono de pleno derecho del Patronato de la Fundación ONCE.

Desde la Confederación, procuramos mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedad mental y sus familias, defender sus derechos y representar al movimiento asociativo. Para esta entidad, es de vital importancia luchar por los derechos del colectivo reivindicando una adecuada atención integral e individual.

La actividad que desarrolla FEAFES parte de la base de la necesaria atención integral tanto desde una perspectiva farmacológica como psicológica y de rehabilitación psicosocial. Todo ello siguiendo el modelo comunitario de atención a la salud mental que al menos debe incluir: asistencia en la comunidad, disponibilidad de una red de dispositivos con funciones diversas y complementarias, existencia de equipos multidisciplinares, garantizar la continuidad en los cuidados, programas para la prevención de los trastornos mentales, vinculación de los servicios sanitarios y socio comunitarios, promoción de la participación ciudadana y proyectos de evaluación de las actuaciones.

Trabajamos bajo una perspectiva de colaboración y coordinación con otras organizaciones y de una manera muy especial con el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Se han suscrito convenios con el anterior Ministerio de Sanidad y Consumo, actual Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, y se ha colaborado en diferentes actuaciones entre las que cobra especial relevancia nuestra participación en los Comités de Redacción y de Seguimiento de la Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de diciembre de 2006. De igual manera, nuestro compromiso en su implementación supone ya el desarrollo de una línea estratégica por nuestra parte.

Para FEAFES, el actual marco normativo debe ser desarrollado y cumplido en su totalidad. Junto con la Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud, se encuentra la Cartera de Servicios en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud (Real Decreto 1030/2006 de 15 de septiembre) y la Convención Internacional sobre los Derechos

Humanos de las personas con discapacidad de Naciones Unidas ratificada por nuestro país en 2007. Este último reglamento establece que todas las personas con discapacidad tienen derecho, independientemente de su edad, a gozar de vidas plenas, con dignidad, con derecho de acceso a la vivienda, a disfrutar de su ocio y a no sufrir abusos.

En este escenario, el movimiento asociativo FEAFES ha asumido una serie de principios, en los cuales subyace de manera transversal y como condición específica para su correcto desarrollo la necesaria erradicación del estigma.

Desde diferentes ámbitos se ha enfatizado el papel positivo que las familias pueden tener en la rehabilitación, recuperación y prevención de recaídas de un familiar con problemas de salud mental. Así, el 88% de los servicios de atención los realizan cuidadores informales¹. Hoy, las familias tienen que estar preparadas para desempeñar su papel de cuidadores, pero para ello deben disponer de información sobre las patologías mentales y sus efectos y se debe favorecer una alianza positiva entre las personas con trastorno mental, la familia y el equipo de profesionales. De forma transversal, las familias tienen que incluirse tanto como sujetos activos como pasivos en la lucha contra el estigma.

Además, desde FEAFES apostamos por la participación directa, plena y activa de las personas con enfermedad mental en la toma de decisiones como un claro ejemplo de buenas prácticas de lucha contra el estigma y la discriminación. Desde 2010, la Confederación cuenta con un Comité de Personas con Enfermedad Mental que, como órgano asesor, forma parte de la estructura de FEAFES. El mismo está integrado por representantes de las diferentes federaciones y asociaciones uniprovinciales miembro de FEAFES. Entre sus responsabilidades, destaca el trasladar las inquietudes, conocimientos, necesidades y aportaciones de sus diferentes territorios al resto del Estado.

Frente al estigma

Todas las personas con enfermedad mental y familiares deben disponer de una adecuada atención sanitaria y social que favorezca su rehabilitación, inserción laboral e inclusión social. En este sentido, es necesario promover la sensibilización y mentalización social hacia el colectivo, llamando la atención de toda la sociedad sobre la estigmatización sanitaria, social y laboral existente.

Así, la lucha contra el estigma y la sensibilización social constituyen aspectos claves en el programa general del movimiento asociativo y especialmente en la planificación de actividades de la Confederación, en cuyos Estatutos (artículo 7) se priorizan este tipo de acciones.

La propia Estrategia de Salud Mental¹, en su objetivo 3, establece la necesidad de “erradicar el estigma y la discriminación asociados a las personas con trastornos mentales”. Y más allá, encontramos pleno apoyo y legitimización a las acciones de erradicación del estigma en los objetivos específicos 3.1. y 3.2. de esta Estrategia:

3.1. El Ministerio de Sanidad y las comunidades autónomas incluirán en sus planes y programas intervenciones que fomenten la integración y reduzcan la estigmatización de las personas con trastorno mental.

3.2. El Ministerio de Sanidad y las comunidades autónomas promoverán iniciativas para revisar y actuar sobre las barreras normativas que puedan afectar al pleno ejercicio de la ciudadanía de las personas con trastorno mental.

Nuestras estrategias de sensibilización conceden una función primordial a la información y a la formación de la sociedad. Tanto con los programas, campañas e iniciativas promovidas por el movimiento asociativo como desde el Centro Español de Formación e Información sobre la Enfermedad Mental (CEIFEM) se pretende promocionar la salud mental y acabar con los falsos mitos, la discriminación, los prejuicios y el estigma asociados a la enfermedad mental.



Cartel de la campaña europea de sensibilización frente el estigma

El rechazo es una barrera real para la asistencia e integración social de las personas con enfermedad mental y también para sus familias. La incorrecta e injusta asociación entre violencia y enfermedad mental alimenta las actitudes de discriminación y el temor por parte de la población general, banalizándose la realidad de las personas con problemas de salud mental.

En ocasiones, las políticas asistenciales parecen estar más preocupadas por calmar la alarma social y “proteger” a la población que en procurar una asistencia correcta, adecuada y acorde con los derechos y necesidades de las personas con trastorno mental.

En FEFES somos consciente de que la desinformación y la falta de conocimiento sobre la enfermedad mental explica que en muchas ocasiones la sociedad discrimine y rechace a las personas afectadas. Por ello, el estigma es uno de los principales retos, por encima de los síntomas del trastorno, a los que tienen que enfrentarse las personas con enfermedad mental. Es un problema de tales dimensiones que incluso ese rechazo llega a desalentar a las personas a reconocer su enfermedad y seguir un tratamiento, lo cual impide posteriormente su integración laboral e inclusión social.

Diversos estudios² arrojan datos clarificadores en este sentido: el 44% de las personas con enfermedad mental afirma haber tenido experiencias de discriminación en el ámbito laboral, el 43% en las relaciones con sus amistades y el 32% con el vecindario.

Acciones

Hay que combatir los prejuicios que causan las falsas ideas y las imágenes erróneas desde los ámbitos educativo, normativo, político, sanitario. Por esta razón, la Confederación participa o ha participado en acciones como:

- Estudio: "La reducción de la estigmatización de los pacientes con enfermedad grave en la atención sanitaria" (2008). En colaboración con el Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta a personas con enfermedad mental y profesionales.
- Elaboración de materiales informativos para sensibilizar a los profesionales de la salud sobre la estigmatización de las personas con enfermedad mental.
- Jornadas de sensibilización para profesionales de los medios de comunicación: "Salud Mental y Medios de Comunicación".
- Manual "Comunicar es nuestra fuerza y nuestra responsabilidad" (2004).
- Campaña de sensibilización diseñada y desarrollada por el Ministerio de Sanidad, FEAFES, AEN y SEP: "Todos somos parte del tratamiento de una enfermedad mental" (2005).
- Campaña de sensibilización "Mentalízate", dirigida a adolescentes y jóvenes y que lucha contra el estigma y lograr el reconocimiento de los trastornos mentales mediante la información y sensibilización.



Campaña Mentalízate para luchar contra el estigma

- Campaña del Día Mundial de la Salud Mental: Cada año, tanto la Confederación como sus entidades miembro ponen en marcha numerosas iniciativas y acciones para conmemorar el 10 de octubre el Día Mundial de la Salud Mental. Actividades

en la calle, encuentros culturales, manifestaciones, marchas y jornadas, entre otras, componen el abanico de acciones que se desarrollan para informar, visibilizar la enfermedad mental y a las personas que con ella conviven, sensibilizar y luchar contra el estigma.

Pero además, en FEAFES creemos que cualquier acción contra el rechazo debe contar con el respaldo de los medios de comunicación, ya que los procesos de integración social de las personas con una enfermedad mental se facilitan y consolidan con una mayor presencia en radio, televisión y medios escritos y en el tratamiento favorable proporcionado por los mismos. La estigmatización de la enfermedad mental no es un fenómeno que tenga su origen en la imagen que transmiten los medios de comunicación; es algo que está instalado en la propia sociedad y los diarios, televisiones, radios, Internet y la publicidad sólo reproducen, de forma mecánica a veces y otras por un tratamiento poco cuidadoso, esos mitos y prejuicios tan negativos.

Uno de los principales focos de actuación se centra en asesorar a los mass media acerca del tratamiento mediático adecuado de la enfermedad mental y del colectivo. En este marco, cuenta con la “Guía de Estilo. Salud Mental y medios de comunicación”, cuya primera edición se publicó en 2003 (la segunda edición es de 2008). Este documento parte de la base de la necesaria autorregulación por parte de los periodistas y el objetivo fundamental es acabar con estereotipos y tópicos que afectan a las personas con enfermedad mental y su entorno para que pueda difundir informaciones normalizadoras e integradoras de los afectados por un trastorno mental.

La Guía se concibió para concienciar, informar y orientar, así como para ser un recurso de consulta para los periodistas de tal manera que puedan elaborar con mayor rigor las informaciones relativas a la salud mental.

Desgraciadamente, las enfermedades mentales siguen siendo, significativa y socialmente, poco conocidas. Todavía mucha gente cree que estos trastornos son una ‘debilidad’ o ‘culpa’ de la persona que la tiene y no se reconocen como una enfermedad. A diferencia de lo que muestra el cine, la televisión o la literatura, la mayoría de las personas con enfermedad mental pueden llevar una vida plena y normalizada, siempre y cuando cuenten con un tratamiento y soporte social adecuado.

En la guía se solicita a los periodistas que traten de cumplir con ciertos principios básicos a la hora de abordar una información sobre enfermedad mental:

1. Aumentar el conocimiento social: Informar con exactitud de conceptos y términos.
2. Mostrar una visión positiva de la enfermedad mental.
3. Contemplar todas las facetas.
4. Facilitar información normalizadora: La enfermedad mental debe recibir el mismo trato que cualquier otra patología.
5. Menos compasión, más recursos.
6. Dejar hablar a los protagonistas.
7. Desmontar falsas creencias, mitos o prejuicios.
8. Alejar la enfermedad mental de la crónica de sucesos. Romper el falso vínculo violencia-enfermedad mental³.

9. Cuidar el lenguaje. No etiquetar.
10. Recordar que la mayoría de las enfermedades son invisibles. Ilustrar con material gráfico adecuado.

Desmontando mitos y prejuicios que llevan al estigma

Mito	Realidad
La enfermedad mental es siempre irreversible	Con el tratamiento adecuado las personas pueden recuperarse plenamente
La enfermedad mental es un castigo o culpa de la persona o los familiares, es hereditaria, es contagiosa	La enfermedad mental se debe a un conjunto de factores biológicos, psicológicos y sociales, y en ningún caso es culpa de la propia persona o familia
Las personas con enfermedad mental no pueden convivir con el resto	El 88% de las personas con enfermedad mental vive con sus familias. Estos trastornos no tienen por qué impedir una vida normalizada y deben atenderse dentro del entorno habitual de la persona
Las personas con enfermedad mental son violentas	La enfermedad mental no provoca actitudes violentas. Sólo el 3% de las personas con enfermedad mental comete actos violentos por culpa de su enfermedad, cuando no reciben el tratamiento adecuado
No se puede ayudar a las personas con enfermedad mental	Los familiares y amigos pueden apoyar su recuperación y deben formar parte del tratamiento. La sociedad debe comprender y aceptar estas enfermedades como cualquier otra
La enfermedad mental supone menor grado de inteligencia	Las personas con enfermedad mental no presentan menor capacidad intelectual
Las personas con enfermedad mental no pueden trabajar	Muchas trabajan, aunque gran parte del colectivo denuncia discriminación laboral
Todas las personas con enfermedad mental son genios o artistas	Las personas con enfermedad mental, como las de cualquier otro colectivo, no tienen por qué destacar en ningún campo artístico

La realidad respecto de muchos de los mitos es que es posible vivir con una enfermedad mental, siempre y cuando se cuente con el adecuado tratamiento integral. Así, en FEAFES trabajamos activamente en la reivindicación de una adecuada atención sociosanitaria como piedra angular desde donde articular las respuestas a las necesidades que presentan las personas con problemas de salud mental y sus familias.

Ante el futuro

Uno de los principales desafíos a los que nos enfrentamos en la actualidad FEAFES y las entidades miembro es lograr la implantación real y efectiva de la Estrategia en Salud Mental en todas las comunidades autónomas para garantizar la equidad. De su adecua-

da implantación dependerá la lucha contra la estigmatización. No basta con poner en marcha acciones coyunturales, sino que el cambio ha de producirse a un nivel estructural y, por tanto, las medidas deberán dirigirse hacia esta perspectiva.

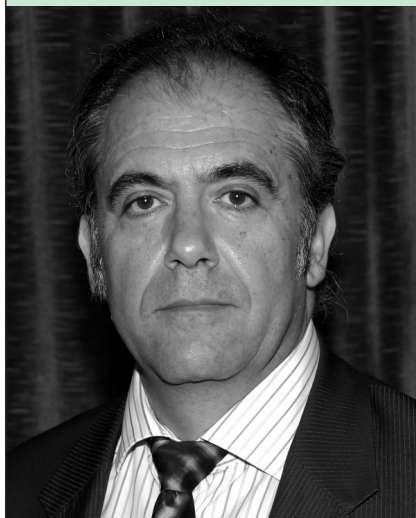
Además, hemos de seguir avanzando en la asunción y desarrollo por parte del movimiento asociativo del concepto “empoderamiento”, proceso mediante el cual ciudadanos/as, organizaciones y sociedad en general ganan en capacidad de decisión y control sobre sus propias vidas.

No obstante, una de las grandes dificultades que encontramos en la lucha contra el rechazo se centra en las limitaciones para medir los resultados de las acciones que llevamos a cabo, dirigidas tanto hacia la población en general como hacia los medios de comunicación en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Beneyto, Manuel (coord. científico); (et al). Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones, 2007.
2. Consejería de Familia y Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid. El Estigma de la Enfermedad Mental 2006. Obra Social Caja Madrid. Universidad Complutense de Madrid
3. Datos de la Organización Mundial de la Salud.

José Luis Rodríguez



La Estrategia en Salud Mental cinco años después

El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, en su papel de coordinación del Sistema Nacional de Salud (SNS), tiene la misión de potenciar la cohesión y velar por la equidad en el acceso y la calidad de las prestaciones.

Desde el año 2006, y con base en el mandato de la segunda Conferencia de Presidentes de las comunidades autónomas, el Ministerio de Sanidad diseñó el Plan de Calidad para el SNS, siendo una de las estrategias prioritarias fomentar la excelencia clínica. En el apartado de objetivos (sección 9.1), se refiere de forma explícita a: “Mejorar la atención de los pacientes con enfermedades prevalentes de gran carga social y económica”. La finalidad es que todos los ciudadanos tengan acceso en las mismas condiciones a las actuaciones, procedimientos y asistencia que hayan demostrado efectividad y de las que exista consenso sobre su eficacia para mejorar la salud y la calidad de vida.

Desde entonces, y a través de la Dirección General de Calidad, se han puesto en marcha distintas estrategias (para el cáncer, cardiopatía isquémica, diabetes, cuidados paliativos, ictus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades raras, patologías reumáticas y músculo-esqueléticas y para el abordaje de la cronicidad) cuyo denominador común es su orientación hacia una práctica clínica basada en el mejor conocimiento científico disponible. Las estrategias implican un compromiso del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y de todas y cada una de las comunidades autónomas con el cumplimiento de los objetivos.

En todas ellas han participado gran parte de los agentes sociales de nuestro sistema nacional a través de los comités creados para cada una de las estrategias: uno técnico, integrado por sociedades científicas y asociaciones de pacientes, y otro institucional, constituido por los representantes de las comunidades autónomas. Gracias al trabajo conjunto y consenso entre todos se ha logrado llegar a acuerdos sobre objetivos e indicadores para la evaluación de cada estrategia.

En el caso concreto de la Estrategia en Salud Mental, coordinada por el Dr. Manuel Gómez-Beneyto, el Comité Técnico está integrado por once sociedades científicas, una de pacientes y familiares y cuatro expertos independientes. El Comité Institucional, por otro lado, está constituido por los representantes de las comunidades, INGESA y las Instituciones Penitenciarias.

En el desarrollo de la misma ha habido varias fechas claves que merece destacar: su aprobación el 11 de diciembre de 2006, su primera evaluación en octubre del año 2009 y la actualización de objetivos también en esta última fecha.

Sistemas de evaluación

Quizás uno de los aspectos claves de la misma y de la que nos sentimos más orgullosos se refiere a los procedimientos de evaluación. Se han establecido diferentes sistemas y escalas tanto desde un punto de vista cuantitativo como cualitativo. En concreto, contamos con:

1. Indicadores cuantitativos: se definieron 23 indicaciones que se extraen de fuentes de información ya existentes como la Encuesta Nacional de Salud, la Encuesta Doméstica sobre Abuso de Drogas en España, la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias, la Encuesta de Discapacidades, Deficiencia y Estado de Salud, el Conjunto Mínimo Básico de Datos y el Instituto Nacional de Estadística, entre otros.

2. Informes cualitativos que se solicitan tanto al Ministerio como a las comunidades autónomas sobre las actuaciones realizadas en materia de salud mental y que han recibido apoyo por parte de la Estrategia.

Estos últimos fueron, sin lugar a dudas, los más problemáticos de concretar, ya que se tenían que establecer los criterios para definir si una determinada acción había cumplido los objetivos. Finalmente, se crearon tres bloques en cada uno de los cuales se solicitaba información sobre distintos aspectos del proyecto realizado:

1. Si los proyectos son intervenciones en promoción, prevención o información. Se requieren datos sobre si están incluidas en el Plan de Salud, el número de intervenciones realizadas, el número de intervenciones que están en proceso y el número de evaluadas, así como una breve descripción de las mismas.

2. Si los proyectos conciernen a aspectos de la organización o gestión. La información que se pide es si la acción está recogida en el Plan de Salud, si se ha realizado y una breve descripción de la misma.

3. Si el marco de actuación de los proyectos es sobre la atención sanitaria. Se solicitan datos sobre si está incorporado o no en el Plan de Salud, si es un objetivo de gestión para los centros sanitarios, si existe un sistema de medición, si se ha evaluado y, en ese caso, el resultado con la fórmula y la fuente de datos.

Bajo estos criterios, el Comité de Seguimiento, formado por el Comité Técnico y el Institucional que elaboraron la estrategia, ha realizado ya una primera valoración de los proyectos que tanto las comunidades autónomas como el Ministerio han desarrollado en el marco de la Estrategia de Salud Mental en el periodo comprendido entre 2006 y 2008.

1ª Línea estratégica

Promoción de la salud mental de la población.

Prevención de la enfermedad mental y erradicación del estigma

1º Objetivo: Promoción de la Salud Mental de la población

Con el objetivo de poder evaluar el resultado de las actividades encaminadas a la promoción de la salud mental tanto en la población general como en los grupos específicos, se decidió incluir una serie de indicadores en la Encuesta Nacional de Salud sobre apoyo social y función familiar.

Los primeros resultados disponibles datan del año 2006 y se irán comparando con las nuevas ediciones de la Encuesta Nacional de Salud. En esta primera serie (Figura 1) se analizó el porcentaje de personas que consideran tienen un bajo apoyo social.

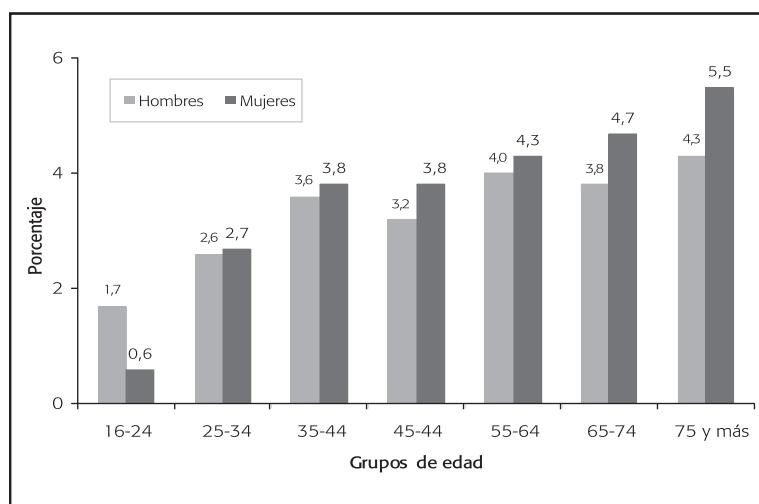


Figura 1: Porcentaje de personas que tienen un bajo apoyo social

Fuente: Encuesta Nacional de Salud 2006. Ministerio de Sanidad y Política Social

De acuerdo con la misma, la percepción de un bajo apoyo social aumenta al avanzar la edad, siendo del 4,3% en los hombres y 5,5% en las mujeres de 75 años o más, haciéndose más evidente, además, la diferencia entre hombres y mujeres. Por otro lado, el 93,4% de la población española declara tener una familia considerada normofuncionante.

Sobre las iniciativas puestas en marcha por las comunidades en el marco de la Estrategia de Salud Mental, hasta el momento, y de acuerdo con la información suministrada por los gobiernos autonómicos, se han iniciado bastantes intervenciones, la mayoría de ellas dirigidas a la promoción de la salud mental en cada uno de los grupos de edad o etapas de la vida, el asesoramiento e información de los responsables institucionales de las administraciones central, autonómica y local y la concienciación de la población a través de los medios de comunicación, aunque muy pocas de estas actividades ha sido evaluadas.

2^{er} objetivo: Prevención de la enfermedad mental, el suicidio y las adicciones en la población general.

Se incluyó nuevamente otro indicador de análisis en la Encuesta Nacional de Salud sobre personas en riesgo de mala salud mental y los primeros datos arrojaron resultados que más o menos coinciden con los datos epidemiológicos que manejábamos:

- El 15,5% de la población adulta (las mujeres 19,9% - 11% de los hombres) y el 11,96% de la población infantil (12,88% en niños y 10,99% en niñas) se encuentra en riesgo de una mala salud mental.
- La depresión, ansiedad u otros trastornos mentales afecta al 11,5% de los mayores de 16 años (mujeres 16,3% - hombres 6,6%) (dato de prevalencia autodeclarada).

- Un total de 718.900 personas tienen discapacidad atribuida al trastorno mental (demencias, trastornos mentales y deficiencia intelectual), lo que representa un 18,9% de los 3,8 millones con discapacidad. La tasa es de 17,03/00, mayor en mujeres (19,27 y 14,72/00).
- La tasa de mortalidad por suicidio ha disminuido de 7,2 por 100 mil en 2002 a 6,2 por 100 mil en 2006. Los hombres cuadruplican la incidencia respecto a las mujeres.

Respecto a la actividades desarrolladas en esta línea, en la primera y única evaluación realizada, más de la mitad de las comunidades autónomas afirman haber llevado a cabo intervenciones fundamentalmente en áreas con alto riesgo de exclusión social o marginalidad dentro de lo contemplado en el Plan Nacional de Drogas; para disminuir las tasas de depresión y de suicidio en grupos de riesgo; en Atención Primaria para ofrecer apoyo a las familias que cuidan y atienden a personas con enfermedades crónicas discapacitantes; de colaboración con los servicios de prevención y comités de salud laboral y con el objetivo de prevenir el desgaste profesional. Son numerosas las actividades promovidas, aunque es menor el número de las que han sido evaluadas.

3^{er} Objetivo: Erradicar el estigma y la discriminación asociados a las personas con trastornos mentales

La mayoría de las comunidades afirman haber realizado actividades encaminadas a la erradicación del estigma y la discriminación. En la evaluación de las acciones se valoró de forma específica que tanto el Ministerio como las comunidades hubieran incluido en sus planes y programas intervenciones que fomentarán la integración y redujeran la estigmatización, actuarán sobre las barreras normativas y pusieran en marcha protocolos y procedimientos encaminados a fomentar la integración y evitar el estigma y la discriminación.

En lo relativo al Ministerio de Sanidad y Política Social, se recomendaba de forma especial que impulsara iniciativas de coordinación con la OMS, la Unión Europea y otros organismos internacionales en el ámbito del fomento de la integración y la lucha contra el estigma y la discriminación. Este último punto era fundamental, ya que en lo relativo a la Estrategia en Salud Mental se está trabajando a nivel internacional con la Organización Mundial de la Salud, el Consejo de Europa y la Comisión Europea, siendo uno de los objetivos claves la erradicación del estigma.

Nuevamente se incluyeron para la evaluación unos indicadores, en este caso en la Estadística de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internamiento –EESCRI-, relativos al número de personas con trastornos mentales en fase aguda que acuden a unidades de Psiquiatría integradas en hospitales generales respecto a centros monográficos. Los primeros datos de base muestran un aumento en el número de camas psiquiátricas de agudos en hospitales generales. En el año 2006, se situó en el 7,6 / 100.000 habitantes (Figura 2), con un descenso de camas en hospitales monográficos por población: año 1997: 20,36/100.000 hab, año 2006: 12,64/100.000 hab (Figura 3).

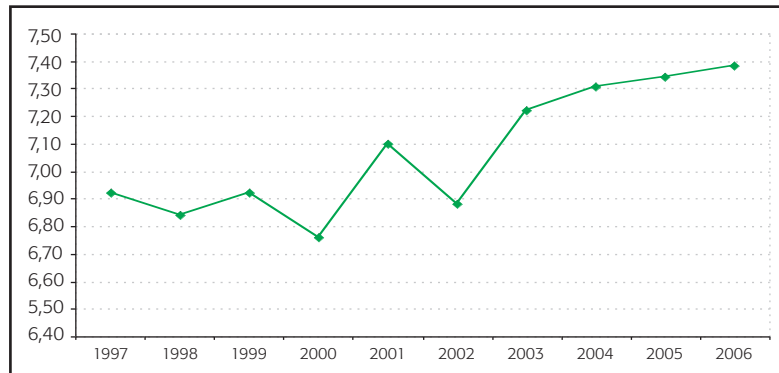


Figura 2: Evolución de la tasa de camas psiquiátricas de agudos en hospitales generales del SNS por 100.000 hab.

Fuente: Estadística de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internamiento (EESCRI).
Ministerio de Sanidad y Política Social.

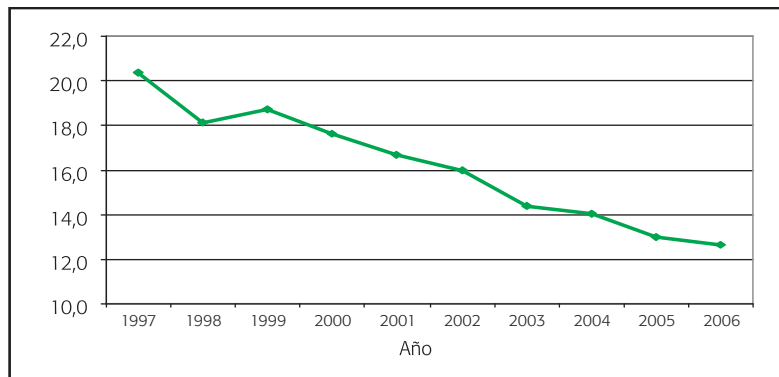


Figura 3: Tasa de camas en hospitales monográficos psiquiátricos dependientes del SNS, por 100.000 habitantes y año

Fuente: Estadística de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internamiento (EESCRI).
Ministerio de Sanidad y Política Social.

2ª Línea estratégica

Atención a los trastornos mentales

4º Objetivo: Mejorar la calidad, la equidad y la continuidad de la atención a los problemas de salud mental.

Sin lugar a dudas, la atención integral a la enfermedad mental sigue siendo un reto, ya que, en ocasiones, estas patologías no se diagnostican de forma precoz, hay problema en el seguimiento a través de la historia clínica, es necesario aumentar los pacientes que reciben psicoterapia, los medicamentos pueden llegar a no ser administrados de forma adecuada y no ajustados a las necesidades del enfermo y los programas de rehabilitación necesitan ser consolidados.

Un dato negativo que no podemos afirmar contundentemente a qué causas se debe, pero que puede reflejar esto es, por ejemplo, el hecho de que en los últimos diez años

se observa una tendencia al alza, tanto en hombres como en mujeres, del porcentaje de reingresos, habiéndose avanzado muy poco en este sentido (Figura 5).

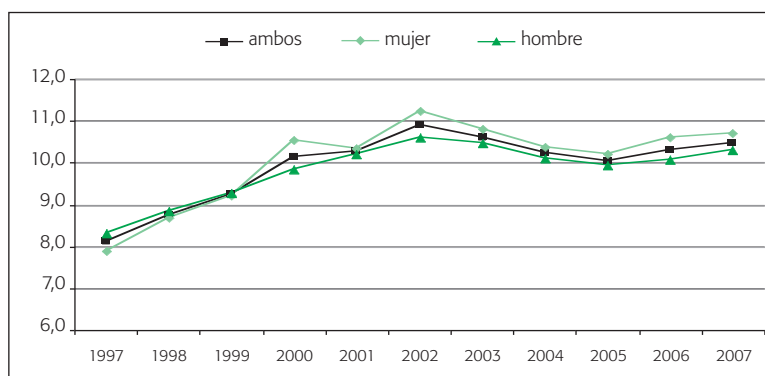


Figura 5: Registro de altas de hospitalización.

Fuente: (CMBC) 2007. Ministerio de Sanidad y Política Social.

Los objetivos específicos que se buscan en esta línea estratégica hacen referencia a las prestaciones incluidas en la cartera de servicios, los procedimientos de apoyo desde la atención especializada en salud mental a la Atención Primaria y las pautas de atención a las urgencias psiquiátricas y situaciones de crisis.

Según se desprende de los informes cualitativos, prácticamente todas las comunidades afirman haber realizado intervenciones, pero no con el mismo grado de implantación:

- Aumentan las personas que reciben psicoterapia acorde con las mejores prácticas disponibles, pero sólo dos comunidades evalúan este objetivo, seis aseguran que lo están promoviendo pero sin medición y diez lo incluyen como objetivo de gestión.
- Los programas de rehabilitación se incrementan en número, sin embargo, sólo cinco comunidades afirman estar midiéndolo, catorce lo están desarrollado y trece lo incluyen como objetivo de gestión.
- Se extiende el porcentaje de familias de pacientes incluidos en programas de intervención familiar, no obstante, sólo diez comunidades lo recogen como objetivo de gestión, nueve lo llevan a cabo y cuatro lo evalúan.

Otros objetivos específicos incluidos en esta segunda línea se refieren a la gestión y organización para un adecuado cuidado de la salud general e incluyen la atención especializada de las personas con discapacidad intelectual y trastorno mental, los servicios con programas específicos para niños, niñas y adolescentes, el acceso a todos los dispositivos o programas terapéuticos, incluyendo los rehabilitadores, el plan individualizado de atención y el sistema organizativo para evitar los abandonos, facilitar la adherencia y la incorporación de la atención domiciliaria. Todos los gobiernos autonómicos aseguran haber llevado a cabo actuaciones en este sentido, pero nuevamente no se dispone de datos que permitan valorar la cobertura de estas iniciativas o el alcance de las mismas.

En esta segunda estrategia, se incorpora, además, como objetivo la promoción de un modelo de colaboración con los órganos de Justicia e Instituciones Penitenciarias. El

mismo se ha evaluado mediante el porcentaje de reclusas ingresadas por causa psiquiátrica en hospitales no penitenciarios. Según los datos disponibles, el 90,1% se encuentra en este tipo de instituciones, una cifra considerada como correcta. Para la consecución del mismo, se inició una línea de colaboración con Instituciones Penitenciarias en la que se continúa trabajando.

Asimismo, se recogían otros objetivos de los que ya disponemos de resultados:

- Promoción de protocolos clínicos de los procesos de atención más prevalentes: Catorce comunidades autónomas declaran haber implantado cien protocolos clínicos.
- El uso de guías integradas de práctica clínica: El Ministerio, a través del proyecto guía-salud (www.guiasalud.es), ha financiado la elaboración de nueve guías.
- La disminución de la variabilidad de los tratamientos farmacológicos, siguiendo los criterios del uso racional del medicamento. Se analizó la dosis por habitante y día de los antidepresivos, los antipsicóticos y otras sustancias hipnóticas, sedantes y ansiolíticas. Los resultados indican que ha aumentado el consumo de los antidepresivos (11.8%), los ansiolíticos (6.8%) y los antipsicóticos (1%). En los tres grupos los incrementos mayores se registraron entre los pensionistas.

5^{er} Objetivo: Implantar procedimientos de contención involuntaria que garanticen el uso de buenas prácticas y el respeto de los derechos y la dignidad de los y las pacientes.

Se ha elaborado como principal iniciativa una guía general de buenas prácticas sobre aspectos éticos y legales de la práctica asistencial de cualquier modalidad de intervención en contra de la voluntad del paciente. Todas las comunidades autónomas aseguran haber promovido acciones dirigidas a definir un protocolo para el traslado y la hospitalización involuntaria y protocolos para la contención física, el tratamiento involuntario, etcétera.

3ª Línea estratégica
Coordinación intrainstitucional e interinstitucional

6^{er} Objetivo: Promover la cooperación y la corresponsabilidad de todos los departamentos y agencias involucradas en la mejora de la salud mental.

En el marco de esta tercera línea, a las comunidades se les solicitó la implantación de mecanismos eficaces de coordinación y cooperación a nivel institucional e interinstitucional, el seguimiento de la Ley de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en Situación de Dependencia en las personas con dependencia por enfermedad mental y la implantación de mecanismos eficaces de coordinación asistencial dentro de cada estructura territorial sanitaria, entre los diversos dispositivos sanitarios y sociales.

Todas las comunidades declaran tener espacios de coordinación y cooperación y muchas de ellas afirman tener definidas e incluidas las características de las personas con problemas de salud mental en las valoraciones de la Ley de Dependencia.

7^{er} Objetivo: Potenciar la participación de las personas que padecen trastornos mentales y de sus familiares y profesionales en el sistema sanitario público de su comunidad autónoma.

Respecto a este objetivo, nuevamente las comunidades autónomas aseguran haber puesto en marcha acciones, creado comités de participación y asesores y avanzado en los capítulos de información dirigida a las personas con trastornos mentales y sus familiares y en el fomento de la participación de las personas con trastornos mentales y sus familiares y de las sociedades científicas y profesionales.

4^a y 5^a Líneas estratégicas

8^{er} Objetivo: Disponer en las comunidades autónomas de un Plan de Formación Continuada

La cuarta línea estratégica contempla también la creación en las comunidades autónomas de planes de formación continuada para personal sanitario. En este sentido, se han promovido cursos a los que han asistido más de 12.000 personas, siendo uno de los grandes logros de la Estrategia.

9^{er} Objetivo: Investigación en salud mental

En lo relativo a la promoción de la investigación en salud mental (quinta línea estratégica), el Ministerio ha señalado como prioritaria la salud mental en las convocatorias FIS y en las de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (año 2006 al 2008) y doce comunidades autónomas han incluido en las convocatorias ayudas a proyectos de investigación en salud mental.

Durante el periodo evaluado, se han financiado a través de convocatorias del Instituto de Salud Carlos III, 78 proyectos de investigación y mediante las convocatorias de las comunidades autónomas 71.

Doce comunidades aseguran haber desarrollado medidas para potenciar la creación de redes acreditadas de centros de investigación y grupos de excelencia en salud mental, y se ha creado el CIBERSAM.

Nuevas evaluaciones, nuevos parámetros

En la actualidad, estamos en un proceso de renovación de la Estrategia de Salud Mental. Se han aprobado y publicado los nuevos objetivos que contienen como principales modificaciones para el periodo 2009-2013:

1. La incorporación en 16 objetivos de la perspectiva de género, ya que la salud mental tiene que ver con las diferencias entre hombres y mujeres respecto a la forma de enfermar, síntomas, acceso, etcétera.
2. La inclusión de criterios de calidad para evaluar y confirmar si son eficaces las intervenciones de promoción y prevención y la psicoterapia.
3. Inclusión del estigma laboral y el aumento de personas con empleo con apoyo o empleo protegido.
4. La potenciación de la visita domiciliaria, que es una de las grandes lagunas en salud mental.
5. Otros:

- a. Evaluación del impacto ambiental en la salud.
- b. Adecuación de los servicios a las necesidades específicas de las personas con edad avanzada.
- c. Identificación e intervención precoz en psicosis.
- d. El derecho a la atención sanitaria de la población inmigrante.
- e. Programas específicos para patología dual.

En estos momentos, los fondos de apoyo a las estrategias se entregan a las comunidades autónomas. Solamente en los primeros años se hizo a sociedades científicas y asociaciones de pacientes. Por otro lado, se han creado tres grupos de trabajo para profundizar en temas de:

- Evaluación de la Estrategia para medir el proceso asistencial y confirmar la eficiencia o no de las intervenciones promovidas desde la Administración.
- Difusión de la estrategia a los profesionales y la formación de los mismos.
- Transversalidad y continuidad asistencial en salud mental entre distintos ámbitos: mundo sanitario, red social e instituciones penitenciarias.

Enlaces:

Estrategia en Salud Mental 2006

http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/salud_mental/ESTRATEGIA_SALUD_MENTAL_SNS_PAG_WEB.pdf

Evaluación:

En castellano:

http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Resumen_Evaluacion.pdf

En Inglés:

http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Resumen_Evaluacion_eng.pdf

Actualización:

<http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/saludmental/SaludMental2009-2013.pdf>

DEBATE

Tras las intervenciones de los ponentes, tuvo lugar un tiempo para el debate centrado en gran medida en la Estrategia Nacional en Salud Mental. Todos los asistentes aplaudieron de forma unánime esta iniciativa, pero también objetaron la necesidad de incorporar procedimientos de control que premien a las comunidades autónomas y entidades que más aporten a la salud mental. En esta misma línea, se planteó la inequidad en el acceso a los medicamentos que se está registrando en las comunidades autónomas.

José María Sánchez Monge

(En relación a la intervención de José Rodríguez) ¿Por qué la Estrategia Nacional en su última convocatoria ha disminuido la financiación a las asociaciones de familiares si uno de nuestros objetivos se basa en la promoción de la salud mental, aspecto importante dentro del Plan?

José Rodríguez

Por un lado, se ha valorado si los proyectos presentados por las sociedades científicas estaban siendo además financiados por otros organismos públicos y, por otro, gran parte de los fondos de cohesión de la Estrategia se dan a las comunidades autónomas y son ellas las encargadas de determinar qué proyectos de colectivos de médicos se financian.

Celso Arango

Sin embargo, uno de los principales problemas de la Estrategia y de los fondos de cohesión tiene que ver con la falta de retorno de los proyectos. Las comunidades dan recursos a propuestas presentadas por diferentes entidades que después no se evalúan. No hay ninguna consecuencia, ni en positivo ni en negativo, o si el trabajo se ha realizado o no y cómo se ha desarrollado. Es fundamental un uso racionalizado de esos fondos y que no se utilicen de forma caprichosa, como sucede en algunas comunidades, para lo cual es fundamental un seguimiento y justificación de los fondos.

Vivimos en la época de la medicina basada en la evidencia. Todo se tiene que demostrar y en nuestra especialidad este requerimiento es incluso mayor. Muchas de nuestras intervenciones, como los grupos de psicoeducación o la intervención psicoterapéutica grupal, tienen mayor efecto que, por ejemplo, una prótesis de cadera. Sin embargo, no se financian. De igual forma sucede con la investigación. De acuerdo con el informe RAM, por cada 100 euros invertidos en Cardiología se recuperan 37 y en Psiquiatría 35. Sin embargo, si preguntáramos a los gerentes de hospitales, todos afirmarían que es más eficiente invertir en Cardiología que en Psiquiatría.

José Rodríguez

Reunir en torno a una Estrategia a pacientes, familiares, comunidades autónomas y sociedades científicas de distinta índole refleja que todos estamos trabajando en la misma dirección y eso es importante. A esto se suma que la Estrategia está creciendo y mejorando, así como los Fondos de Cohesión. Cuando se puso en marcha el Plan hace cinco años, las comunidades autónomas que recibían un dinero para salud men-

tal podían llegar a invertirlo en otras áreas de la Medicina. Sin embargo, esto empezó a cambiar cuando se hizo imprescindible para la asignación de recursos la presentación de proyectos y las memorias de los mismos. Ahora, no sólo se solicita estos dos requerimientos, sino también una evaluación del proyecto. Cada año, la Estrategia se ha ido haciendo más exigente. Se reducen las cosas que se pueden hacer y se solicita más información. El primer año se aprobaron todos los proyectos. Este último quizás sólo el 90%.

Celso Arango

La Estrategia es una oportunidad y hay que seguir siendo exigentes en los resultados. Tomando medidas correctoras en relación a los mismos.

José Luis Ayuso

En línea con lo apuntado por Celso Arango, estoy convencido de que muchos de nuestros esfuerzos en la prevención del estigma del trastorno mental se deben dirigir a los centros hospitalarios, ya que la atención que se proporciona a los enfermos mentales en los mismos difiere de la ofrecida a pacientes con otras patologías.

Respecto al coste-efectividad de las intervenciones, son valores que debemos considerar y que tienen que estar basados en la evidencia científica. Esto no implica que no se realicen aquellas que no hayan demostrado ser coste-efectivas. El primer argumento que debe prevalecer en nuestra actuación médica es la prevención del sufrimiento con independencia de su coste. Seguramente, los enfermos que más ayuda necesitan son los que reciben menor atención.

Jesús Honorato

Sobre el caso concreto de la depresión, ¿qué se espera de aquí a unos años?

José Luis Ayuso

En el campo de la depresión, muchos de nuestros esfuerzos se deben orientar hacia la cobertura, ya que hay muchos pacientes que no reciben tratamiento. A este problema se añade el incumplimiento terapéutico, en el que tampoco se está avanzando. Sería positivo mejorar la cobertura y garantizar el cumplimiento.

Eduard Vieta

Estamos viendo que moléculas para la depresión que en fases preliminares de su investigación resultaban prometedoras, en fases ya más avanzadas no cumplen con las expectativas generadas. Sin embargo, hay áreas de mejora como el cumplimiento del tratamiento. Somos testigos de infra-diagnóstico e infra-tratamiento que contrasta con el consumo inadecuado de psicofármacos en otras situaciones.

Referente a la Estrategia, en un punto del documento se afirma que no se anularán intervenciones aunque éstas no estén basadas en la evidencia, por ejemplo algunas psicoterapias, para no restringir el acceso de los enfermos que ya las reciben y, por otro lado, se subraya que se intentarán promover aquellas basadas en la evidencia. Resulta contradictorio, pero más allá de este debate, nuestro enfoque debería estar en buscar indicadores de eficiencia y promover actuaciones basadas en la evidencia.

Por otro lado, un tema cada vez más preocupante son las restricciones a la prescripción que se están produciendo sobre todo a nivel de comunidades autónomas. El órgano de regulación europeo, la EMA, aprueba un medicamento. Posteriormente, el Ministerio de Sanidad lo ratifica, propone un precio y se supone que ya está disponible para su dispensación. Sin embargo, la realidad es distinta, ya que tanto las comunidades autónomas, en un primer nivel, como los propios centros hospitalarios, en un segundo escalón, están poniendo trabas a su utilización. De esta forma, los médicos tenemos un nicho cada vez menor donde elegir y no podemos dispensar medicamentos innovadores basados en la evidencia. Ahora, el criterio que prevalece es el ahorro de costes directos y a corto plazo. Así perdemos libertad en la prescripción y se daña la calidad asistencial. Algo aprobado en Europa no debería ser desvirtuado en las comunidades autónomas.

José Rodríguez

Respecto a la psicoterapia, la Estrategia incorpora criterios de calidad para medir esta intervención. Por otro lado, durante años hemos vivido una etapa en la que el gasto no se controlaba y ahora se hace, pero sin criterios racionales. Deberíamos guiarnos por variables de coste-efectividad y recortar valorando las consecuencias. Dar información, buscar buenas prácticas, focalizarnos en sistemas de medición no “perversos”. Estos deberían ser los parámetros que guiaran las actuaciones, aunque en el caso del uso racional del medicamento nunca es fácil.

José María Sanchez Monge

Hemos sido testigos de la evolución de la Estrategia. En un principio, nos decepcionamos con la evaluación y con el hecho de no contar con datos exactos sobre la misma, pero es una fotografía que hay que mejorar con nuevos indicadores que valoren lo que se hace. Ahora tenemos una gran esperanza en que los nuevos indicadores señalen mejor las deficiencias para sí mejorar la equidad de la atención a la salud mental en cada comunidad autónoma.

Celso Arango

Tan importante como la evaluación es que los resultados logrados tengan consecuencias. En el CIBERSAM, por ejemplo, los grupos que lo hacen bien, reciben más inversión para investigación el siguiente año. Si se concediera a todos la misma inversión en función del número de personas de esa comunidad, no se lograrían resultados tan positivos.

Esta misma situación se reproduce en el plan asistencial. Si queremos tratar a una persona con trastorno bipolar con un determinado tratamiento, necesito rellenar varios permisos, pero si quiero realizar psicoanálisis a un enfermo con esquizofrenia en el sistema público puedo hacerlo aunque sea una práctica, en algunos casos, contraproducente. Es fundamental seguir criterios basados en la evidencia. No podemos acomodar los tratamientos a los gustos de los profesionales sino a las necesidades de los pacientes.

Jesús Honorato

¿Qué diferencia a nuestro país respecto a otros de nuestro entorno en el abordaje de los trastornos mentales?

Celso Arango

En aspectos como la formación de nuestros profesionales (con la excepción de la falta de especialidad de Psiquiatría del niño y del adolescente), promoción, camas de agudos, investigación o rehabilitación nos diferenciamos en positivo de otros países. En aspectos como la prevención y la intervención precoz aún podemos mejorar en comparación con países de nuestro entorno. Sin embargo, hay campos en los que fracasamos estrepitosamente, como en el empleo protegido para los afectados.

Eduard Vieta

Un hecho que nos distingue y constituye, además, una oportunidad, es el escenario positivo que, a priori, tenemos para realizar investigación clínica. En nuestro país, confluyen dos acontecimientos: el amplio número de pacientes que acuden a la sanidad pública y que los hospitales investigan. En Gran Bretaña, por ejemplo, los centros de investigación luchan por encontrar enfermos y en hospitales asistenciales no existe investigación. En España, contamos con un nivel de I+D en salud mental excelente con una cultura en investigación aplicada a la clínica.

José Luis Ayuso

No obstante, los presupuestos de investigación en el área de las enfermedades neuropsiquiátricas son escasos. Gran parte de la inversión no se destina a patologías psiquiátricas como esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión, sino que la mayoría se dirige a enfermedades neurológicas o neurodegenerativas. Estamos en buenas condiciones para hacer investigación como apunta Eduard Vieta, pero vamos por detrás de otros países en financiación para la misma.



Paseo de la Castellana, 201 - 3.º
28046 MADRID
Teléfono: 91 787 03 00
Fax: 91 323 13 90

Con la colaboración de:



**INESME, Instituto de Estudios
Médico Científicos**

Paseo de la Castellana, 201 3º. 28046 Madrid
Telf. 91 787 03 00. Fax: 91 323 13 90

