



ARTÍCULO ESPECIAL

Informe del 3.^{er} Foro sobre Políticas de Actuación del Consejo Europeo del Cerebro

Report of the 3rd European Brain Policy Forum

Julio Bobes^{a,j,*}, Carmen Cavada^{b,j}, Rosario Luquín^{c,j}, Guadalupe Morales^{d,j}, Miguel Manrique^{e,j}, Jerónimo Sáiz^{f,j}, José Luis Molero Ruiz^{g,j}, Giussepe Carbone^{h,j} y Celso Arango^{i,j}

^a Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, CIBERSAM, Oviedo, España

^b Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

^d Fundación Mundo Bipolar, Madrid, España

^e Hospital Nisa Pardo, Aravaca, Madrid, España

^f Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, CIBERSAM, Madrid, España

^g Federación Española de Parkinson

^h Medtronic Iberia, Madrid, España

ⁱ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, CIBERSAM, Madrid, España

^j Consejo Español del Cerebro, Madrid, España

El 3.^{er} Foro sobre Políticas de Actuación del Consejo Europeo del Cerebro, titulado «Una mirada a las personas con esquizofrenia y la sociedad europea» se organizó conjuntamente por el Consejo Español del Cerebro (CEC) y el Consejo Europeo del Cerebro (EBC) en el Instituto de Salud Carlos III en Madrid durante los días 23 y 24 de febrero de 2010.

En la sesión de apertura en la que se expuso el contexto y se explicó el propósito del encuentro, José Navas (Directos General del Instituto Carlos III) presentó al profesor Julio Bobes (presidente del CEC) quien dio la bienvenida a los participantes a la reunión que se celebraba aprovechando el período de la Presidencia Española de la Unión Europea y remarcó la tremenda gravedad y prevalencia de esta enfermedad. Asimismo, señaló que el recién formado Consejo Español del Cerebro se encontraba en muy buena forma y que esperaba que este primer encuentro de la socie-

dad conllevara recomendaciones de suma importancia tanto para la investigación como para las mejoras de cuidados e intervenciones en este campo.

El profesor Julien Mendlewicz (presidente del EBC) presentó al CEC a los asistentes y apoyó las palabras del profesor Bobes. Además describió el papel del EBC a la hora de incrementar los ingresos económicos para la investigación neurocientífica y resumió las ayudas que actualmente se han otorgado a nivel europeo para el área de la esquizofrenia. Por otra parte, expresó su deseo de que la conferencia pudiera contribuir a desarrollar nuevas ideas para actualizar el documento de consenso para la investigación del cerebro en Europa redactado por el EBC.

Pablo Rivero, miembro del Ministerio Español de Salud y Política Social, felicitó al CEC y al EBC por la organización del evento y por el énfasis realizado para intentar integrar los esfuerzos en salud y política social. Seguidamente describió los grandes retos en salud como la diabetes, el cáncer, las enfermedades crónicas raras, el dolor y la salud mental. En España se ha progresado sustancialmente durante los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bobes@uniovi.es (J. Bobes).

últimos veinte años en lo que él mismo definió como los tres ejes de los cuidados en salud mental y tratamiento: prevención y detección, tratamiento y práctica clínica, e investigación. Sin embargo, existe un largo camino por recorrer para integrar la investigación con las guías clínicas para asegurar que se sigue una buena práctica. También mencionó dos reuniones importantes durante la Presidencia Española de la Unión Europea. La primera tuvo lugar en Barcelona en marzo y trataba el tema de la Salud Digital, y la segunda, celebrada en abril en Madrid, giraba en torno a la Salud Mental y el Envejecimiento.

Para concluir esta sesión, José Navas remarcó el papel importante que estaba desarrollando el EBC al coordinar esfuerzos a nivel europeo y señaló la Iniciativa de Programación Conjunta de las Enfermedades Neurodegenerativas como el primer ejemplo de esfuerzos integrados para unir presupuestos y programas nacionales. Finalmente deseó que se hicieran más iniciativas como esta.

Cyril Hoschl presentó al primer experto, René Kahn (Profesor de Psiquiatría del Centro Médico Universitario de Utrecht, Holanda). El profesor Kahn es un líder en la investigación de los cambios estructurales cerebrales en la esquizofrenia. Su intervención se centró en cómo la imaginería mediante resonancia magnética moderna puede detectar cambios en los volúmenes cerebrales y en las conexiones y redes neurales. De la misma manera, explicó que la reducción de estos volúmenes es una característica normal del envejecimiento y que generalmente comienza a los 35 años. Sin embargo, esto suele acompañarse de un aumento en otras áreas cerebrales y la porción y patrón de cambio se asocia al cociente intelectual (CI) de tal manera que aquellos con un CI más alto presentan menor pérdida de volumen. Las personas con esquizofrenia comienzan a perder volumen cerebral en edades más tempranas (a partir de los 20 años) y con mayor velocidad, y se ha comprobado que las mayores pérdidas se encuentran en los pacientes con peor pronóstico. Las áreas que afectan diferencialmente a la esquizofrenia son el lóbulo frontal medial, el lóbulo temporal y el hipocampo. Parece haber evidencia de que la medicación con psicofármacos antipsicóticos atípicos puede atenuar algunos de estos cambios.

El volumen cerebral está afectado en gran parte por la herencia, y estudios realizados con gemelos monozigotos y dizigotos discordantes en esquizofrenia muestran que la tasa de pérdida de materia blanca es heredada y por tanto ocurre en los gemelos afectados y no afectados de la misma manera, pero la pérdida en materia gris está causada por la enfermedad y por tanto, es mucho mayor en el gemelo afectado.

En el futuro, unas máquinas de imaginería más potentes serán capaces de demostrar estas diferencias para analizarlas con una mayor resolución que ayude a entender cómo estas redes difieren según el CI, y cómo las influencias genéticas y ambientales se combinan para desarrollar un cerebro sano o un cerebro enfermo.

El tema 1 sobre el Viaje de los Pacientes fue presentado por Francisco Artigas (Profesor de Investigación, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona, CIBERSAM), quien habló de la necesidad de investigación traslacional y mayores esfuerzos para asegurar un diálogo efectivo entre la ciencia y la sociedad. Asimismo, mencionó el estudio del EBC que muestra como los trastornos mentales componen los

dos tercios del coste de las enfermedades cerebrales y enfatizó los esfuerzos de los españoles y europeos para unir la investigación básica y aplicada con la práctica clínica como son la red española CIBERSAM y el consorcio europeo de la Iniciativa en Medicinas Innovadoras NEWMEDS. Aportó un ejemplo de este último consorcio, el cual está desarrollando un modelo animal mejorado basado en el análisis electrofisiológico de los efectos del PCP en las oscilaciones corticales y su reversión con fármacos antipsicóticos.

Guadalupe Morales, miembro del CEC y de la Fundación Mundo Bipolar, excusó la presencia de Dolores Gauci (Presidenta de GAMIAN Europa) y habló sobre la importancia de la voz del paciente a nivel nacional y de la Unión Europea. Los pacientes deben ser el centro de atención de los cuidados sanitarios y por tanto, han de recibir la información suficiente mientras que los profesionales deben recibir una formación y entrenamiento apropiados. Juntos podrán aumentar la comprensión y el entendimiento, ayudar a quitar el estigma de la enfermedad y luchar por los derechos de los pacientes. Es fundamental que las diferentes perspectivas de los pacientes sean reconocidas. Los médicos se centran en la eficacia, seguridad y tolerabilidad de las intervenciones. Los pacientes desean una calidad de vida mejorada, un cumplimiento sencillo y adecuación a su caso. También quieren respeto y que las miradas se centren en lo que ellos son capaces de hacer, no solo en sus limitaciones. Sus intereses se dirigen a compaginar los temas referidos a la vivienda, el trabajo, las interacciones sociales y la familia. Guadalupe Morales lanza una pregunta acerca de qué pueden mejorar los psiquiatras, y responde que deben escuchar a la vez que hablar, y dar información y apoyo. Además deben ofrecer un tratamiento integrado que incluya atención, no solo referida a la salud mental del paciente sino también acerca de su bienestar físico, puesto que es un factor fundamental para las personas con esquizofrenia, quienes deben convivir con su enfermedad y con los efectos secundarios negativos de los psicofármacos antipsicóticos. Las enfermedades comórbidas como la diabetes, la obesidad y las alteraciones cardiovasculares no solo suponen un gran riesgo para su salud sino que son causa de problemas psicosociales que conllevan una peor cumplimentación y un deterioro significativo de la calidad de vida. La gravedad de este problema no se ha reconocido suficientemente por los médicos y por tanto, se ha descuidado su tratamiento.

El diálogo entre el paciente y el médico es crítico, puesto que ambos tienen la experiencia que es relevante para la enfermedad del paciente. La comunicación efectiva debe conllevar un mejor manejo de las necesidades del paciente, hecho que es bueno tanto para el paciente como para su médico.

Joy Ladurner, miembro de la Federación Europea de las Asociaciones de Familiares de Personas con Enfermedad Mental (EUFAMI), explicó la estructura y funcionamiento de la organización y su interés principal en reducir el estigma, promover las buenas prácticas, mejorar las políticas legislativas en cuanto a equidad para los pacientes, incrementar la investigación y las campañas para lograr unos recursos y cuidados sociales adecuados. EUFAMI apoya a las familias. Joy describió el fuerte impacto de la salud mental infanto-juvenil sobre los padres y familiares: la fase de shock, de afrontamiento, y de desesperación que conlleva a la acción. La propia madre de Joy tenía una enfermedad mental grave

y relató de manera muy emotiva cómo la familia aprendió a afrontarla, haciendo preguntas y pidiendo respuestas, pero aceptando ciertos rasgos de su madre y llegando a un entendimiento. Esto necesita una perspectiva informada de los cuidadores y de los profesionales además de esperanza, fe y respeto por las necesidades de la persona afectada. Los problemas para aquellos que quieren afrontar la enfermedad son numerosos, desde el estigma, el acceso limitado a los recursos, la inseguridad, la falta de información, el corte vital con la vida cotidiana y social, y por supuesto, las dificultades económicas. En el caso particular de la esquizofrenia, los cuidadores deben manejar una enfermedad de inicio temprano pero que puede conllevar una larga espera para un diagnóstico correcto. Se encontrarán con unas situaciones de crisis del paciente que puede tener un insight empobrecido de su propia enfermedad, y que tendrá que enfrentarse a los efectos secundarios de la medicación y con el siempre presente miedo a recaer.

Posteriormente, se felicitó a Joy por su participación y por compartir sus experiencias personales y se le pidió que explicara cómo deberían abordarse esos retos familiares en el futuro. Ella afirmó que la mejora pasa por ofrecer un cuidado integrado que tenga en cuenta la salud mental y la salud física. Además se necesita una mayor concienciación para contrarrestar el estigma. Los efectos secundarios de los antipsicóticos son graves y suelen derivar en una pobre socialización. El tratamiento necesita optimizarse para aquellos que están afectados, y finalmente, deben coordinarse los esfuerzos de aquellos que están involucrados en los cuidados, incluyendo también a aquellos que regulan las leyes y la educación.

En el Tema 2 sobre la Comprensión de la Esquizofrenia y el Sistema de Salud, Nicholas Tarrrier (Profesor de Psicología Clínica de la Universidad de Manchester, Reino Unido) detalló los diferentes usos de las intervenciones psicosociales en el manejo de la esquizofrenia. Explicó que existen cuatro niveles de intervención. El primero se dirige a tratar al paciente como a una persona, mostrando respecto, estableciendo comunicación y ayuda para que pueda enfrentarse a los estresores ambientales como una hospitalización. El segundo nivel de intervención psicosocial no específica se centra en aconsejar y apoyar emocionalmente al paciente. El tercer nivel de apoyo psicosocial de baja intensidad requiere entrenamiento y formación del especialista, e intervenciones guiadas por protocolos específicos y bajo supervisión. El cuarto nivel de intervención psicosocial es de gran intensidad e incluye un apoyo complejo, con mayor exigencia en los niveles de formación de los especialistas y procedimientos individualizados no protocolizados. Él ha revisado la eficacia de varias de estas intervenciones y señaló la necesidad de una base con mejor evidencia. Mientras que la terapia cognitivo conductual es efectiva para reducir las tasas de hospitalización y para aliviar los síntomas positivos y negativos, la mayor parte de los tratamientos no tienen evidencia empírica que apoye su uso: *counselling*, psicoeducación, entrenamiento en habilidades sociales, rehabilitación cognitiva e intervenciones psicodinámicas y psicoanalíticas. Las intervenciones familiares parecen efectivas pero su acceso está muy limitado.

El profesor Tarrrier concluyó argumentando que estas intervenciones optimizan la eficacia del tratamiento psicofarmacológico, y que deberían estar mucho más disponibles.

Resalta además que este tipo de intervenciones suelen llevarse a cabo por profesional que ha recibido formación y entrenamiento de mayor duración.

Celso Arango (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, CIBERSAM) analizó los temas que afectan en particular a los niños y adolescentes con esquizofrenia. Los primeros síntomas de la enfermedad suelen comenzar entre los 12 y los 22 años. Por debajo de los 13 años los pacientes suelen definirse como esquizofrenia de inicio muy temprano (VEOS) y por encima de los 13 años, si son adolescentes, como esquizofrenia de inicio temprano (EOS). Se ha demostrado que existe una alta comorbilidad en estos jóvenes con el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno oposicionista desafiante y la depresión. Su enfermedad está asociada a una mayor incidencia de síntomas negativos, alucinaciones, trastornos motores, fobias y comportamiento obsesivo. Los diagnósticos erróneos suelen ser frecuentes puesto que su enfermedad no es frecuente, se suele confundir debido a la comorbilidad mencionada, y además suele haber cierta resistencia a etiquetarlos de manera tan prematura dado el potencial tan devastador de la enfermedad. Si se compara con los adultos con esquizofrenia, los adolescentes suelen presentar mayores diferencias genéticas y son más resistentes al tratamiento.

El profesor Arango recomendó una estrategia de tratamiento que se dirija a los síntomas positivos y negativos, y a las consecuencias sociales, educativas y culturales de la enfermedad. El tratamiento debe incluir la farmacoterapia y la psicoterapia, además de apoyo familiar y al paciente.

El tercer ponente de esta sesión, Wolfgang Fleischhacker (profesor de Psiquiatría de la Universidad de Medicina de Innsbruck, Austria) describió los objetivos de tratamiento: en la fase aguda, desarrollar de la alianza terapéutica entre el paciente y el médico, y establecer la base para el seguimiento y la prevención de recaídas. La intervención temprana es necesaria para tratar los síntomas psicóticos agudos, para abordar el comportamiento, para reducir el daño neuronal posterior y para aliviar los problemas sociales. El tratamiento en la fase prodrómica puede ser beneficiosa, pero puesto que solo un 40% de los pacientes que han desarrollado síntomas prodrómicos viran a la esquizofrenia, existe un riesgo inherente asociado al tratamiento del otro 60%, además de que hay que tener en cuenta que no se debe estigmatizar a estos pacientes innecesariamente. En cuanto a la seguridad y tolerabilidad de la medicación antipsicótica, el profesor Fleischhacker comentó que los efectos secundarios extrapiramidales ya no se consideran significativos, y que la ganancia de peso, los efectos metabólicos, el incremento de la prolactina y los efectos cardiovasculares son los asuntos que tienen realmente importancia. La responsabilidad del médico respecto a la salud de los pacientes es muy variables en Europa. Los psiquiatras y profesionales de la salud mental deben tomar este tema con mayor interés, y la comunicación entre los médicos de Atención Primaria y los especialistas debe mejorar. La educación de los profesionales implicados debe estar integrada entre los aspectos mentales y físicos de la enfermedad.

En el debate posterior, el profesor Fleischhacker comentó que el vacío entre el primer episodio de la psicosis y el tratamiento no se debe solo al tiempo hasta el diagnóstico sino a

que los pacientes tampoco acuden a la visita incluso cuando existe tratamiento disponible.

El primer día de la reunión se concluyó con una conferencia del Consejo Europeo del Cerebro impartida por Oscar Marín (Profesor de Investigación del Instituto de Neurociencias de Alicante), quien elucubró sobre lo que el desarrollo cerebral puede contarnos acerca de la esquizofrenia. El conferenciante pronosticó que dentro de 10 años seríamos capaces de unir las causas al síndrome y que este hecho será esencial para mejorar los tratamientos psicofarmacológicos. Actualmente se sabe que la esquizofrenia está ligada a anomalías corticales de las interneuronas GABA que controlan la excitabilidad y sincronización de las células piramidales. Los niños que tienen un diagnóstico tardío de la esquizofrenia presentan deterioro cognitivo y comportamental que indica que existen lesiones cerebrales que progresan de tal forma que el deterioro de materia gris se acelera. El gen de susceptibilidad, *neuroregulin-1* (*Nrg-1*), es conocido por el control de la migración embrionaria de las interneuronas GABAérgicas mediante la atracción química. La reducción del volumen cerebral es probable que sea consecuencia de la pérdida de conexiones, no necesariamente de la pérdida neuronal, y por tanto se plantea la cuestión de si el *Nrg-1* está implicado en la formación sináptica puesto que se sabe que está muy relacionado con las sinapsis glutamatérgicas (células piramidales). El otro gen de susceptibilidad, *ErbB4* (receptor del *Nrg-1*), está expresado en los terminales del axón de las interneuronas y en las dendritas donde ocurren las sinapsis de las células piramidales y de las interneuronas. La sobreexpresión del *Nrg-1* conlleva un aumento de la formación sináptica mientras que el bloqueo del *Nrg-1* conduce al efecto opuesto. Al reducir la expresión del *ErbB4* también causa una disminución de las sinapsis.

Teniendo en cuenta estos factores, el profesor Marín argumentó que el control reducido GABAérgico de las células piramidales glutamatérgicas produce una hiperexcitabilidad y una asincronía que causa una pérdida en el ritmo gamma y un déficit cognitivo. Propuso que los esfuerzos se centraran en la inhibición de la transmisión glutamatérgica o en el incremento de la inhibición GABAérgica como una aproximación al tratamiento de los aspectos cognitivos de la esquizofrenia. Su presentación ilustraba cómo la comprensión del circuito cerebral basada en el neurotransmisor puede aclarar el conocimiento genético y por tanto dar luz a hipótesis sobre la causa de algunos aspectos de la esquizofrenia y a propuestas fundamentadas para la intervención farmacológica.

El segundo día comenzó con una intervención del profesor Bobes, quien dio la bienvenida a los asistentes y recordó la importancia de llegar a un acuerdo sobre las recomendaciones en políticas de actuación al final del encuentro. Además presentó al segundo conferenciante Hans-Ulrich Wittchen (Profesor de Psicología Clínica y de Epidemiología de la Universidad Técnica de Dresden, Alemania), quien habló de la carga y del impacto de la esquizofrenia. El concepto de carga supone una noción compleja, especialmente para una enfermedad como la esquizofrenia. Se debe tener en cuenta tanto la carga al paciente como al cuidador además de a las personas que intervienen en el sistema de salud y a la sociedad en general, cuyas características son diferentes de un país europeo a otro. ¿Por qué es tan difícil abordar la

esquizofrenia en este contexto? De acuerdo con el profesor Wittchen, el primer desafío es que el impacto y la sobrecarga son distintos dependiendo de la etapa de la enfermedad. El segundo reto es que la propia enfermedad es muy variable. El tercer y último reto hace alusión a la dificultad que supone la evaluación de la carga en una enfermedad cuyo proceso de cuidado es largo y complicado, que oscila entre etapas de reconocimiento y de tratamiento, de estabilización y de rehabilitación.

Los principios generales del tratamiento deberían ser paralelos a las distintas fases que comprenden desde la reducción rápida de los síntomas floridos para mitigar la duración y gravedad del episodio agudo, a la reducción del riesgo de recaídas que asegura una mayor cumplimiento y adherencia al tratamiento y a la rehabilitación, y una cierta continuidad. Los medios para lograr este objetivo, que ya han sido abordados por otros ponentes, se dirigen a las intervenciones farmacológicas y psicosociales, que se complementan para optimizar la terapia, y tratamiento psicológico postagudo como refuerzo a la psicofarmacoterapia. El desafío es la elección de la medicación para establecer una buena adherencia y continuidad del seguimiento.

El patrón actual del curso y pronóstico de la enfermedad es el siguiente: 22% experimentan tan solo un episodio psicótico; 35% presentan varios episodios graves pero sin deterioro progresivo; 28% padecerán varios episodios graves con un incremento progresivo de deterioro; 15% experimentan la enfermedad con sintomatología persistente que no remite y con deterioro progresivo. Parece que el panorama ha mejorado bastante si se compara con la situación de hace 10 años.

La esquizofrenia no es una enfermedad común pero las necesidades de tratamiento, y por tanto la carga, son elevadas. Constituye la enfermedad con mayor coste por caso después de la demencia incluso al subestimar los costes indirectos, y se le atribuye hasta un 30% de los costes directos de salud de todos los trastornos mentales. Estos datos económicos son debidos a la hospitalización, absentismo o baja laboral. Los costes de la medicación conforman tan solo el 5% de los costes totales y las intervenciones psicosociales tienen un coste ínfimo a pesar de ser de gran ayuda para la fase postaguda en cuanto a adherencia, mejora de las habilidades sociales, reducción de la tasa de recaídas y rehabilitación de las funciones cognitivas. Tal y como señalaba Nicholas Tarrier el día anterior, algunas de estas intervenciones no son útiles, pero la terapia cognitivo conductual, el entrenamiento en habilidades sociales, el entrenamiento neuropsiquiátrico integrado y la educación familiar tienen valor. Sin embargo, la mayor parte de los países siguen sin ofrecer psicoterapia.

En resumen, el profesor Hans-Ulrich Wittchen afirmó que la carga de la esquizofrenia está subestimada sobre todo la que hace referencia al cuidador y a los costes indirectos, y que el tratamiento no es el óptimo. Se han realizado cálculos al respecto y se ha concluido que el tratamiento actual reduce tan solo el 13% de la carga de la enfermedad, pero si este se optimizara aplicando las armas con las que actualmente contamos, se podría mejorar hasta un 22-33%. En el futuro, lo que se necesita es una continuidad en el cuidado, un reconocimiento temprano de la enfermedad, nuevos tratamiento preventivos, evaluaciones basadas

en la evidencia de las intervenciones psicológicas y análisis de los datos acerca de los recursos disponibles.

En el debate posterior, Tarrier preguntó por qué las intervenciones psicosociales no están tan disponibles, a lo que Wittchen respondió que pensaba que se debía a la dificultad para facilitar un tratamiento extrahospitalario y que deberían desarrollarse este tipo de dispositivos, sobre todo en Alemania. Hans-Jürgen Möller afirmó que en el análisis de resultados al que se había hecho alusión, el término remisión debería incluir un nivel considerable de sintomatología, y que no significa la ausencia completa de enfermedad. Wittchen se mostró de acuerdo y apuntó que muchos pacientes en remisión se manejan adecuadamente sin llegar a recaer, sobre todo si se encuentran en entornos con niveles de estrés bajos como por ejemplo las áreas rurales o en desarrollo con estilos de vida más sencillos y mejores redes sociales. Ladurner preguntó qué tipo de familias pueden mejorar el pronóstico del paciente. Wittchen replicó que era difícil establecer una generalización y señaló que los ambientes con sobreestimulación emocional pueden ser perjudiciales, y que las familias deben trabajar con su médico y con el paciente para equilibrar los riesgos. De todas formas no siempre es la mejor opción un apoyo familiar cercano.

El tercer tema tratado fue sobre Esquizofrenia: Investigación Futura y Políticas de Actuación Sanitarias, que fue presidido por Patrice Boyer (Profesor de Psiquiatría de la Universidad de París y Presidente de la Asociación Europea de Psiquiatría) quien presentó al primer orador, Jim van Os (Profesor de Psiquiatría del Centro Médico Universitario de Maastricht, Holanda). El profesor van Os trató el tema de en qué punto se halla la genética de la esquizofrenia. En primer lugar abordó los estudios de asociación genómica amplia y las razones de que tan solo una pequeña parte explicara la heredabilidad de la enfermedad. Sugirió las siguientes explicaciones: podría ser que cada variación genética fuera rara y que causara diferentes formas de esquizofrenia; que las variaciones en número de copia (CNV) o las interacciones gen-gen pudieran ser más importantes que las variaciones de los polimorfismos de nucleótido único (SNP); que el análisis sea confuso debido a la imprecisión diagnóstica; o que estén jugando un papel importante las interacciones epigenéticas y de gen-ambiente. En resumen, es muy complicado identificar variaciones raras de efecto pequeño y la investigación de genes candidatos y sus mecanismos podría ser más ventajosa.

Los CNV constituyen una nueva área de investigación en esquizofrenia y existe evidencia de que están implicadas deleciones. Las interacciones gen-ambiente es probable que sean importantes y que tomen forma de susceptibilidad genética a los factores ambientales o una implicación directa en la expresión del ambiente en el gen a través de modificaciones epigenéticas. El profesor van Os propuso más investigación colaborativa a nivel europeo y aunar esfuerzos multidisciplinares para comprender estas interacciones gen-ambiente.

El siguiente ponente, el profesor Hans-Jürgen Möller (Profesor de Psiquiatría de la Universidad Ludwig-Maximilians de Munich, Alemania) disertó sobre por qué los tratamientos funcionan y por qué fracasan. Nos recordó que el término remisión debe agrupar a aquellos con un nivel considerable de síntomas residuales y que al menos un tercio de los pacientes son resistentes al tratamiento. Los factores

predictivos de una peor prognosis son: la duración de la psicosis no tratada, los episodios psicóticos múltiples (recaídas), adaptación social empobrecida, y aspectos varios acerca de la medicación (no cumplimentación o decisiones erróneas acerca de la elección del fármaco y la dosis).

El hecho de que las personas sean resistentes no parece estar ligado a una menor ocupación del receptor D2, de hecho una mayor ocupación no suele ser de mucha ayuda. Sin embargo, la farmacocinética, como el elevado metabolismo de primer paso, puede conllevar una respuesta peor al tratamiento y debería analizarse con detenimiento. Los antipsicóticos atípicos parecen más efectivos en los pacientes refractarios, especialmente la clozapina. También presentan un efecto neuroprotector debido a la producción aumentada del factor de crecimiento del nervio y a la reducción de la pérdida de volumen cerebral. La predicción genética de la eficacia del medicamento es muy útil, pero aunque algunos SNPs se han asociado con la eficacia, el tamaño del efecto es pequeño, como máximo de un 10%. Finalmente hizo un llamamiento a los fármacos inmunológicos para mejorar la eficacia de los antipsicóticos, citando la risperidona y el antiinflamatorio no esteroideo celcoxib.

A continuación Antonio Fernández (Director de Desarrollo de Negocio y Relaciones Internacionales de Janssen, Madrid) aportó la voz de la Industria. Mencionó que existe un gran interés en desarrollar nuevos fármacos para la esquizofrenia y que se habían desarrollado 45 en un total de 102 ensayos clínicos hasta finales de 2009. Sorprendentemente, tan solo uno de ellos se encontraba en la fase 3, lo que sugiere que la demostración de la eficacia clínica es difícil. Los conductores de la innovación preclínica continúan basándose en neurotransmisores de monoaminas, constituyendo un total del 50% de las líneas de desarrollo. Sin embargo, las nuevas dianas incluyen nuevos sistemas de neurotransmisores (glutamato, neurocininas y acetilcolina) pero éstas todavía se encuentran en la fase 2 y aún no se han comercializado. En la clínica, las guías regulatorias se centran todavía en las escalas psicométricas (ej. BPRS, PANSS) y en las cuestiones de seguridad. Las primeras se ven afectadas por la falta de poder resolutivo para distinguir entre diferentes psicofármacos en términos de eficacia. Para el futuro el doctor Fernández manifestó que los responsables de Investigación y Desarrollo preclínicos intenten dirigir sus esfuerzos a estrategias de alto riesgo para buscar terapias innovadoras. También propuso que debería cambiarse el modelo basado en las escalas psicométricas por otras evaluaciones basadas en el resultado que además tendrían que incluirse en los criterios reguladores. Los legisladores y los financiadores deben reconocer el valor de incrementar la innovación, puesto que para llegar al éxito, es necesaria la colaboración de iniciativas de investigación y desarrollo que estén integradas por los investigadores académicos y de la Industria.

Desde una perspectiva más filosófica y reflexiva, el último ponente, Carlos Belmonte (Presidente de la Organización Internacional de la Investigación del Cerebro) lanzó la pregunta de hasta qué punto la investigación del cerebro puede ayudar a nuestra sociedad. Él mismo se respondió afirmativamente, y esto no es de sorprender. Explicó como nuestros cerebros se han desarrollado para explorar y cómo nuestro comportamiento social es fundamental para nuestra naturaleza. La investigación del cerebro es importante porque consta de estructuras de gran complejidad además de

vulnerabilidad ante la enfermedad. También puede ayudarnos a comprender y afrontar racionalmente las cuestiones a las que se enfrenta la sociedad humana, y quizás también los desafíos para el futuro. Por ejemplo, los problemas de la violencia y de abuso de drogas han permanecido sin resolver por las políticas actuales puesto que existe una falta de conocimiento fundamental acerca de qué causa tales comportamientos. No sabemos cómo nuestra sociedad debe reaccionar ante la idea de la modificación emocional a través de psicofármacos. Luchamos para situar la responsabilidad legal de los actos contra la sociedad. Nos preocupamos por el uso de métodos de imaginación como detector de preferencias en lo que se ha denominado Neuroeconomía, pero estamos ganando un mayor conocimiento sobre la modulación externa de la actividad cerebral a través de la estimulación magnética transcraneal y quizás técnicas como esta nos puedan conducir al aprendizaje de nuevas técnicas.

En el último panel de discusión, presidido por Ian Ragan (EBC) y Carmen Cavada (CEC), los participantes sintetizaron lo que se había tratado en los últimos días con el objeto de acordar puntos de acción para ser debatidos en foros de política de actuación y para conformar la base para la revisión del documento de consenso de la investigación del cerebro en Europa. El debate fue excelente y más que reiterar los argumentos previos, se enumeraron al final de este documento las recomendaciones que alcanzaron consenso por unanimidad. Estas sugerencias fueron enviadas tras la reunión a medios de prensa Europea y a los coordinadores de la revisión del documento de consenso.

En el acto de clausura Felipe Pétriz (Secretario de Estado para la Investigación, del Ministerio Español de Ciencia e Innovación), y los profesores Bobes y Mendlewicz, coincidían en que la reunión había sido muy fructífera y que se había alcanzado con éxito su objetivo. Agradecieron a todos su contribución a la organización de la reunión, y sobre todo, a los ponentes por sus presentaciones brillantes y concienciación, y finalmente, a los participantes de los debates y de las discusiones que fueron clave para el éxito del encuentro.

Documento de consenso

1. La esquizofrenia afecta al desarrollo del cerebro e induce cambios progresivos en la estructura encefálica. Se necesita más investigación multidisciplinar para resolver el papel de los factores genéticos y ambientales y su interacción con la enfermedad, y para explorar el papel de los factores inmunológicos y neuroendocrinológicos.
2. La esquizofrenia se diagnostica basándose en los síntomas clínicos principalmente. La investigación debe dirigirse hacia los biomarcadores específicos que incrementen la fiabilidad y validez diagnóstica, y que mejoren la prognosis. Se hace fundamental incrementar los proyectos dirigidos a desarrollar avances en la neuroimagen y otros acercamientos diagnósticos. Se requerirán trabajos colaborativos a gran escala para acercarse al entendimiento de esta enfermedad a través del establecimiento de redes de investigación pan-europeas.

3. La detección temprana de los pacientes debe ser primordial puesto que las intervenciones en estadios prematuros reduce la carga del paciente, de su familia o cuidadores y de todas las personas implicadas en el proceso, y además mejora el pronóstico. Un incremento de la concienciación y relevancia del diagnóstico precoz y la mejora de la accesibilidad al tratamiento se logrará poniendo en marcha líneas de investigación que se dirijan a identificar terapias efectivas en este contexto y a evaluar el resultado de estas intervenciones tempranas. También será imprescindible los trabajos centrados en la esquizofrenia de inicio en la infancia y adolescencia para dilucidar los aspectos característicos y su relativa resistencia al tratamiento.
4. El tratamiento debe ser holístico, incluyendo entre sus ingredientes la farmacoterapia apropiada, el cuidado de salud física integral, las terapias psicosociales basadas en la evidencia y la participación activa del paciente y de su familia. Esta premisa exige un entrenamiento y formación específica a los profesionales sanitarios, además de la cooperación y coordinación de todos los implicados: reguladores de leyes, compañías de seguros sanitarios, médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud.
5. Se debería prestar especial atención a los efectos colaterales de la farmacoterapia. Este es un asunto de principal preocupación para los pacientes, pero también para los profesionales, puesto que estos efectos no deseados interfieren con la socialización, con la adherencia al tratamiento farmacológico y a la salud física. Por tanto, se necesita mayor investigación para conseguir minimizar los efectos secundarios.
6. Si se tiene en cuenta que la esquizofrenia es el trastorno mental con mayor carga económica en toda la Unión Europea y que el tratamiento actual está por debajo de lo considerado como óptimo, se debe generar un esfuerzo para: a) analizar datos de la prestación de servicios y su impacto, la carga de la enfermedad por país y región, y el rol de los factores culturales que contribuyan a un mayor estrés social (ej. migración, urbanización); b) evaluar la eficacia y efectividad de los distintos acercamientos terapéuticos en cada contexto, y c) evaluar nuevos enfoques y aproximaciones.
7. Se necesitan nuevos fármacos. Esto requiere enfoques novedosos para su desarrollo, incluyendo financiación pública y privada de proyectos colaborativos pan-europeos que impliquen a la industria, la academia, los pacientes, las familias y otras instituciones, además de una revisión de las regulaciones (ej. expansión desde la escucha al síntomas a la medida de resultado global). Asimismo, otros aspectos específicos de la enfermedad (ej. deterioro cognitivo) deberán ser objeto de estudio.
8. Es fundamental consolidar los datos actuales acerca de neuropatología de la esquizofrenia y promover el desarrollo y la creación de bancos de cerebros de toda Europa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.