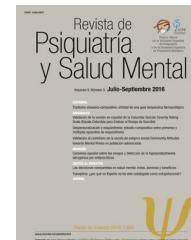




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

Diez años de investigación traslacional colaborativa en enfermedades mentales: el CIBERSAM

CIBERSAM: Ten years of collaborative translational research in mental disorders

Estela Salagre^{a,b}, Celso Arango^{a,c}, Francesc Artigas^{a,d}, José Luis Ayuso-Mateos^{a,e},
Miquel Bernardo^{a,f}, Josefina Castro-Fornieles^{a,g}, Julio Bobes^{a,h},
Manuel Desco^{a,i}, Lourdes Fañanás^{a,j}, Ana González-Pinto^{a,k}, Josep María Haro^{a,l},
Juan Carlos Leza^{a,m}, Peter J. Mckenna^{a,n}, José Javier Meana^{a,o},
José Manuel Menchón^{a,p}, Juan Antonio Micó^{a,q}, Tomás Palomo^{a,r}, Ángel Pazos^{a,s},
Víctor Pérez^{a,t}, Jerónimo Saiz-Ruiz^{a,u}, Julio Sanjuán^{a,v},
Rafael Tabarés-Seisdedos^{a,w}, Benedicto Crespo-Facorro^{a,x}, Miquel Casas^{a,y},
Elisabet Vilella^{a,z}, Diego Palao^{a,aa}, Jose Manuel Olivares^{a,ab},
Roberto Rodríguez-Jimenez^{a,ac} y Eduard Vieta^{a,b,*}

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

^b Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^c Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (IISGM), Facultad de Medicina, Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, España

^d Departamento de Neuroquímica y Neurofarmacología, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona IIBB-CSIC, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^e Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^f Unidad Esquizofrenia Clínic, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^g Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil, Institut Clínic de Neurociències, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^h Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Servicio de Salud del Principado de Asturias, Instituto de Neurociències del Principado de Asturias (INEUROPA), Oviedo, Asturias, España

ⁱ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, España

^j Secció Zoologia i Antropologia Biològica, Departament de Biologia Evolutiva, Ecologia i Ciències Ambientals, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB), Barcelona, España

^k Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Araba, Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba; Universidad del País Vasco, Vitoria, España

^l Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

* Autor para correspondència.

Correo electrónico: evieta@clinic.cat (E. Vieta).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.10.001>

1888-9891/© 2018 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Salagre E, et al. Diez años de investigación traslacional colaborativa en enfermedades mentales: el CIBERSAM. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.10.001>

- ^m Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica UCM, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (Imas12), Madrid, España
- ⁿ FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España
- ^o Departamento de Farmacología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, Barakaldo, Bizkaia, España
- ^p Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat; Departamento de Ciencias Clínicas, Universitat de Barcelona, Barcelona, España
- ^q Grupo de Investigación en Neuropsicofarmacología y Psicobiología, Departamento de Neurociencias, Universidad de Cádiz, Instituto de Investigación e Innovación en Ciencias Biomédicas de Cádiz, INIBICA, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España
- ^r Departamento de Psiquiatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España
- ^s Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), Universidad de Cantabria-CSIC-SODERCAN, Santander, Cantabria, España
- ^t Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Neurosciences Research Programme, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, España
- ^u Departamento de Psiquiatría, Hospital Ramon y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid, España
- ^v INCLIVA, Universidad de Valencia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España
- ^w Departamento de Medicina, INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España
- ^x Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Cantabria, España
- ^y Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España
- ^z Hospital Universitari Institut Pere Mata, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España
- ^{aa} Servei de Salut Mental, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut de Recerca i Innovació Parc Taulí (I3PT), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España
- ^{ab} Unidad de Psiquiatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto Biomédico Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, España
- ^{ac} Departamento de Psiquiatría, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (Imas12), CogPsy-Group, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, España

Hace 10 años que el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) nació con el objetivo principal de favorecer la investigación traslacional colaborativa de excelencia en salud mental. También hace 10 años que se puso en marcha la REVISTA DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL. Dicha revista ha acompañado al CIBERSAM desde sus inicios y ha publicado más de 100 trabajos de investigadores del CIBERSAM. Por ello, hemos querido publicar este artículo que resume la trayectoria del CIBERSAM durante una década en la REVISTA DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL. Concebido inicialmente como una red de investigación colaborativa (Red de Enfermedades Mentales, Trastornos Afectivos y Psicóticos [REM-TAP]), el CIBERSAM nació formalmente en 2007, y de forma efectiva en 2008, para integrar a los grupos de investigación básica y clínica en psiquiatría, salud mental y ciencias afines más destacados del país, como quedó plasmado en un número especial que, en 2009, le dedicó la revista *The European Journal of Psychiatry*¹. El CIBERSAM tiene un carácter abierto, competitivo y meritocrático con base en criterios científicos, lo que lo convierte en una estructura dinámica, con evaluación anual y entrada y salida de grupos en función de su productividad. Aunque algunos grupos presentes en el momento de la creación del CIBERSAM ya no forman parte de él, sus contribuciones también han favorecido el progreso de la investigación en enfermedades mentales.

El CIBERSAM cuenta en la actualidad con 24 grupos de investigación consolidados y 3 grupos clínicos vinculados que se organizan en 6 programas de investigación (fig. 1): Depresión y prevención del suicidio, Esquizofrenia, Trastorno bipolar, Innovación terapéutica, Psiquiatría del niño y del adolescente y Trastornos psicosomáticos, de ansiedad y de control de impulsos. Estos grupos conjugan investigadores de hospitales públicos y privados, universidades y organismos públicos de investigación. El CIBERSAM cuenta, también, con estructuras colaborativas como las plataformas de investigación (Colección de ADN, colección de cerebros, plataforma de Neuroimagen y Biblioteca de instrumentos en Salud Mental) y los programas transversales, incluyendo el programa de formación. Este programa se ha convertido en un referente nacional e internacional en formación en investigación en salud mental a través del máster interuniversitario de Iniciación a la investigación en Salud Mental² o el Foro Internacional en Esquizofrenia, que cada año acoge a ponentes de primer nivel internacional.

La existencia de estos programas y plataformas ha permitido crear lazos colaborativos cada vez más sólidos entre los grupos que integran el CIBERSAM. Esto se ha traducido en numerosos proyectos multicéntricos nacionales e internacionales de elevada calidad científica. Así, a principios de este año 2018, el CIBERSAM contaba con 11 proyectos

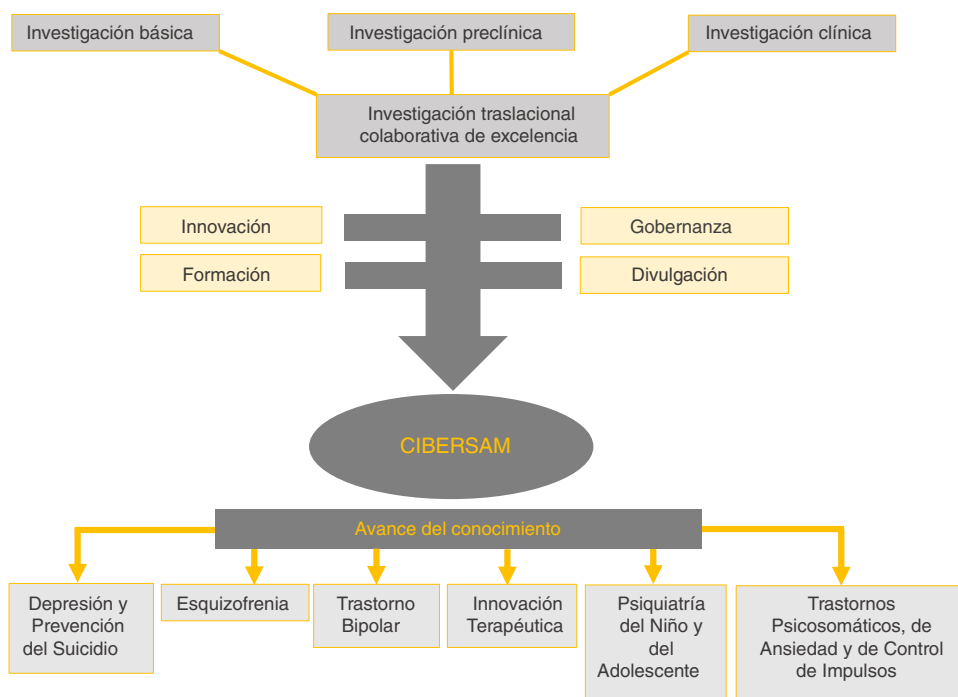


Figura 1 Objetivos del CIBERSAM.

nacionales, 6 proyectos europeos y 2 proyectos americanos. Otro de los grandes progresos que ha supuesto el CIBERSAM ha sido la facilitación del trabajo interdisciplinar entre grupos básicos y clínicos, favoreciendo de esta manera la investigación traslacional. La colaboración entre estos grupos básicos y clínicos ha permitido, a modo de ejemplo, el descubrimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la respuesta antidepressiva precoz observada en pacientes con trastorno depresivo mayor tratados mediante estimulación cerebral profunda³.

A lo largo de estos años, los grupos del CIBERSAM han trabajado en proyectos que han permitido ahondar en las bases genéticas, epigenéticas y moleculares involucradas en los trastornos psiquiátricos⁴⁻¹⁰ y han ayudado a definir mejor las alteraciones neuroanatómicas y cognitivas asociadas a algunas enfermedades mentales¹¹⁻¹⁴. El proyecto PEPs (Primeros Episódicos Psicóticos), un estudio multicéntrico prospectivo centrado en pacientes con un primer episodio psicótico, ilustra perfectamente cómo las sinergias entre grupos del CIBERSAM han contribuido al avance del conocimiento en salud mental^{15,16}. La cohorte PEPs ha generado ya más de 20 publicaciones en revistas de alto impacto, que han arrojado luz sobre el papel de los factores inflamatorios en la respuesta al tratamiento antipsicótico¹⁷ o sobre la influencia de la genética en la aparición de efectos adversos de los fármacos antipsicóticos¹⁸. Varios proyectos intramurales como FlammPEPs han contribuido, en un ejemplo de aprovechamiento máximo de esfuerzo hacia un objetivo específico, a ampliar objetivos de estas cohortes¹⁹. El CIBERSAM también ha destacado la importancia del estudio de las primeras etapas de los trastornos en infancia y adolescencia. Así, 2 cohortes, una de primeros episodios psicóticos en niños y adolescentes, y otra en hijos de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar, se han podido seguir a lo largo del tiempo

con diferentes ayudas competitivas y han generado más de 10 artículos cada una^{20,21}. Las fases tardías de los trastornos mentales también han sido objeto de estudio, como la introducción de una innovadora técnica manualizada de rehabilitación cognitiva y funcional para el trastorno bipolar, diseñada y evaluada a través de un ensayo clínico con la participación de 10 grupos de CIBERSAM²². La mejora de la funcionalidad en las personas afectadas de trastornos mentales es una de las áreas más productivas del CIBERSAM^{23,24}.

Desde sus inicios, el CIBERSAM ha invertido igualmente sus esfuerzos en el descubrimiento de nuevos abordajes diagnósticos y nuevas dianas terapéuticas en salud mental²⁵⁻²⁹, algunos convertidos en patentes. Proyectos liderados por grupos del CIBERSAM han identificado los mecanismos moleculares implicados en el incremento del riesgo de desarrollar psicosis que se asocia al consumo crónico de cannabis³⁰, lo que podría desembocar en nuevas estrategias preventivas³¹. Asimismo, investigadores del CIBERSAM han utilizado, de manera novedosa, ARN de interferencia para el estudio de la fisiopatología del trastorno depresivo mayor y han evaluado su potencial como nueva estrategia terapéutica antidepressiva³².

El CIBERSAM no solo ha buscado crear alianzas entre grupos dedicados a la investigación en salud mental, sino que también ha trabajado activamente para generar investigaciones colaborativas con otras áreas CIBER y otros centros de investigación de excelencia como el CNIO^{33,34}, que abordan otras enfermedades como los trastornos respiratorios, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares o el cáncer. Como resultado, en la actualidad el número de publicaciones inter-CIBER supone aproximadamente un 16% de la producción científica de CIBERSAM y se están llevando a cabo proyectos inter-CIBER como el proyecto *Understanding obesity (Ob)*, *metabolic syndrome (MetS)*,

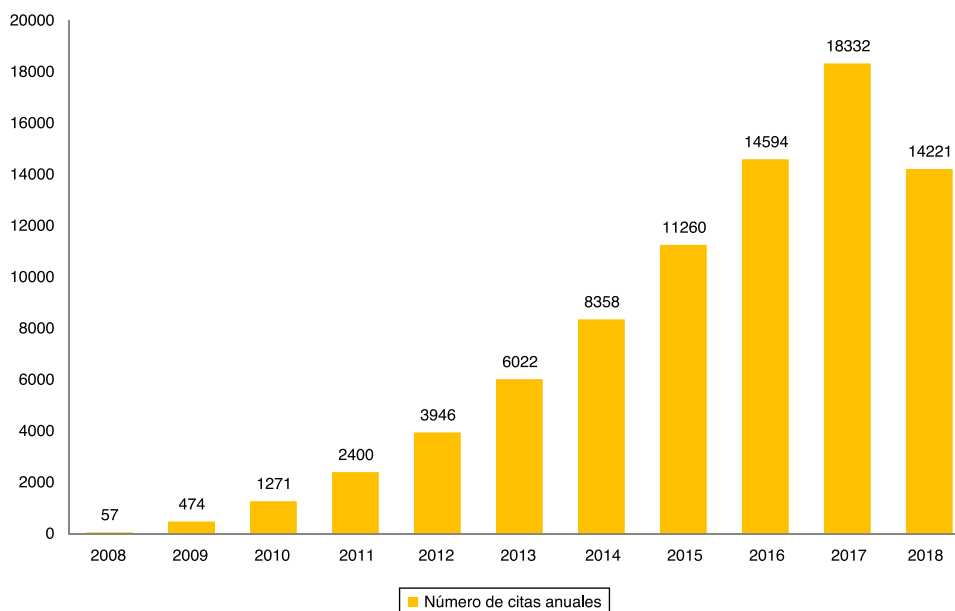


Figura 2 Evolución del número de citas recibidas anualmente por el CIBERSAM entre 2008 y 2018.

En el gráfico se muestra la evaluación del número de citas recibidas por el CIBERSAM desde su creación, según datos de Web of Science (consulta realizada el 29 de agosto del 2018). El número de citas ha presentado una tendencia ascendente en los últimos 10 años. El descenso que se observa en el año 2018 se debe a que se trata del año en curso en el momento de elaboración del gráfico, por lo que solo aparecen el número de citas acumuladas hasta agosto de 2018. La proyección de citas para 2018 supera las 20.000 a final de año.

type 2 diabetes (T2DM) and fatty liver disease (FL): a multidisciplinary approach, un proyecto colaborativo entre CIBEREHD (Enfermedades Hepáticas y Digestivas), CIBEROBN (Obesidad y Nutrición), CIBERDEM (Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas) y CIBERSAM.

Un aspecto fundamental de la cultura del CIBERSAM es la excelencia. Así, todo el trabajo realizado durante estos 10 años por los grupos de investigación ha situado al CIBERSAM como el actor número uno en investigación en salud mental de Europa, con más de 5.000 artículos publicados desde su creación, alrededor de 81.000 citas (fig. 2) y un índice *h* de 103, según datos extraídos de Web of Science (fecha de la consulta: 29 de agosto del 2018). Otra muestra de la investigación de excelencia que se realiza en el CIBERSAM es el hecho de que, en 2014, cerca del 42% de su producción científica se publicó en revistas del primer decil.

En esta larga trayectoria, el CIBERSAM ha vivido periodos de prosperidad económica, pero, también, de austeridad en tiempos de crisis. La inversión en investigación recibió un duro revés durante la crisis económica, del que lamentablemente aún no se ha recuperado, a diferencia de cómo se ha traducido la recuperación económica a otras áreas ajenas a la investigación. A pesar de las dificultades, el CIBERSAM fue capaz de adaptarse y mantener su filosofía, dedicando todavía más esfuerzos a buscar estrategias terapéuticas más eficientes y a avanzar en el diagnóstico y la intervención precoz en salud mental³⁵, con el objetivo de que la implementación de estos hallazgos pudiera conducir hacia una psiquiatría con menos costes para los sistemas de salud. En este sentido, el CIBERSAM ha contribuido al *Libro blanco de la intervención temprana en psicosis en España*, un texto donde se evalúan la implantación y la eficacia de programas

destinados a la prevención primaria y secundaria de dichos trastornos en nuestro país, y que pone de manifiesto que solo un 38% de la población española tiene acceso a programas de intervención precoz en salud mental. El CIBERSAM ha colaborado en implantar una investigación coste-efectiva también a nivel internacional y desde 2013 lideró la coordinación de la hoja de ruta de la investigación europea a través del proyecto ROAMER, que ha influido en la definición de las líneas prioritarias de financiación en salud mental dentro del programa Europeo Horizon 2020³⁶ y se está utilizando como referente para los contenidos del futuro FP9, actualmente en discusión, que se lanzará en el 2021.

La posición del CIBERSAM como centro de referencia internacional ha sido clave en estos años para poder mantener su trayectoria ascendente gracias a su participación en numerosas iniciativas europeas estratégicas, como la *Innovative Medicines Initiative* en su primera y segunda convocatorias³⁷, y a su capacidad para atraer financiación externa. Y es que el CIBERSAM es una estructura cada vez más competitiva a nivel internacional, con un elevado índice de internacionalización. Por ejemplo, la incidencia y la visibilidad del CIBERSAM a nivel europeo queda patente por la participación de su primer y segundo directores científicos (Celso Arango y Eduard Vieta) como presidente y tesorero del European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), la concesión del ECNP Neuropsychopharmacology Award 2015 a Francesc Artigas, y el premio al mejor investigador mundial del año a Eduard Vieta por la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP) en 2017. Por otra parte, gracias al creciente número de muestras genéticas en la plataforma de ADN —que en 2017 superó las 16.500 muestras—, el CIBERSAM se ha convertido en

un atractivo socio para consorcios internacionales de genética en trastornos mentales³⁸ como el Psychiatric Genomics Consortium (PGC), el Autism Sequencing Consortium (ASC) o el International Consortium on Lithium Genetics (ConLi-Gen). Como resultado de esta última iniciativa, en 2016, el CIBERSAM y el consorcio internacional ConLiGen identificaron una zona del genoma asociada a buena respuesta al tratamiento con litio en el trastorno bipolar³⁹. Recientemente, el CIBERSAM ha publicado un artículo en *Cell*⁴⁰ y otro en *Science*⁴¹ sobre la genética de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otras enfermedades mentales, ambos fruto de colaboraciones internacionales. Las contribuciones del CIBERSAM y el grupo de trabajo internacional ENIGMA en el campo de la neuroimagen estructural del trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos del espectro autista, la esquizofrenia o el trastorno bipolar se han publicado recientemente en *The American Journal of Psychiatry*^{42,43} y en *Molecular Psychiatry*^{44,45}.

Cabe destacar la participación del CIBERSAM en iniciativas internacionales dirigidas a mejorar el manejo de la depresión y a la prevención del suicidio, como la European Alliance Against Depression (EAAD)⁴⁶, o a examinar la salud física de los pacientes con trastornos mentales⁴⁷ y la carga global de las enfermedades psiquiátricas⁴⁸. Estas dos últimas iniciativas demuestran el gran interés del CIBERSAM en abordar las enfermedades mentales desde un enfoque integral y no centrarse solamente en síntomas o en mecanismos moleculares. De hecho, el CIBERSAM ha publicado desde su instauración varios consensos centrados en la salud física de pacientes con trastornos afectivos^{49,50} o esquizofrenia⁵¹ y numerosas recomendaciones de expertos⁵²⁻⁵⁶, marcando el camino a seguir para optimizar su manejo. Se pretende ayudar a adaptar la práctica clínica habitual a las necesidades reales del paciente y conseguir mejorar su calidad de vida.

En esta línea, el CIBERSAM está actualmente impulsando un tipo de medicina mucho más centrada en el paciente, con iniciativas como el desarrollo de test de farmacogenética⁵⁷ o de aplicaciones móviles⁵⁸ que permitan mejorar la adherencia terapéutica, disminuir efectos secundarios y prevenir recaídas o complicaciones como las conductas suicidas. Otra estrategia impulsada por el CIBERSAM para la prevención de las conductas suicidas es el programa Código Riesgo Suicidio⁵⁹. Este programa hace un seguimiento intensivo e individualizado de pacientes con riesgo suicida. En los últimos años se han obtenido proyectos europeos relacionados con la medicina personalizada en salud mental, como PRISM y RADAR, lo que augura un futuro prometedor del CIBERSAM en esta área. Una de las tareas pendiente de la investigación en Psiquiatría en general, y del CIBERSAM en particular, es intentar disminuir la distancia, ahora mismo muy grande, entre la investigación y la práctica clínica.

De todo lo anterior se deduce que uno de los principios fundamentales del CIBERSAM es mantener al paciente en el centro de la investigación en salud mental. Es, por ello, que siempre ha estimulado la comunicación fluida entre profesionales de la salud mental y organizaciones de pacientes y familiares a través de jornadas conjuntas, como el Foro Social y los Encuentros CIBERSAM entre Investigadores en Salud Mental, Pacientes y Familiares, o a través de la participación en proyectos colaborativos con asociaciones de pacientes y familiares. Un buen ejemplo es el

reciente Proyecto Voz, una encuesta diseñada para detectar necesidades no cubiertas de pacientes y cuidadores. La activa presencia del CIBERSAM en redes sociales y medios de comunicación asegura, también, que los progresos en investigación estén al alcance de todos. En el momento actual, el CIBERSAM cuenta con más de 2.300 seguidores en Twitter (@CIBERSAM) y su página web recibe más de 100.000 visitas anuales (www.cibersam.es).

Son muchos los avances en salud mental que ha supuesto la creación de esta estructura colaborativa que es el CIBERSAM, si bien todavía existen áreas de mejora relacionadas sobre todo con la fluidez de los trámites administrativos, las limitaciones a nivel de contratación y la vulnerabilidad ante los cambios externos de índole política. Afortunadamente, el futuro se plantea todavía más alentador considerando el gran número de proyectos que están desarrollando actualmente tanto los investigadores consolidados de renombre internacional como los miembros de las nuevas generaciones. Nuevas generaciones que, cada año, demuestran su talento en el Laboratorio de Ideas para jóvenes investigadores organizado por el CIBERSAM y que ya va por su vi edición. Sin duda, el CIBERSAM es un ejemplo de lo que profesionales preparados pueden hacer cuando creen en un proyecto común, que es el deseo de contribuir a una mejor salud mental de la población de todas las edades, a través de la investigación traslacional y colaborativa de excelencia.

Conflicto de intereses

El Dr. Francesc Artigas ha recibido ayudas de investigación financiadas por los laboratorios Lundbeck A/S y Spjerium y ha colaborado como asesor o ponente para Lundbeck A/S, Spherium y Neurolix. Es además coinventor de patentes sobre oligonucleótidos conjugados en colaboración con la empresa nLife Therapeutics. El Dr. Miquel Bernardo ha recibido ayudas a la investigación y colaborado como asesor o ponente para las siguientes entidades: ABBio, Adamed, Angelini, Casen, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Takeda, Somatics y Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Ministerio de Ciencia e innovación, Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Generalitat de Catalunya, Secretaría de Universidades e Investigación del Departamento de Economía y Conocimiento, Foundation European Group for Research In Schizophrenia (EGRIS), y el 7th Framework Program of the European Union. El Dr. Julio Bobes ha recibido becas de investigación, ha sido consultor, asesor o ponente, en los últimos 5 años, de: AB-Biotics, Acadia Pharmaceuticals, Casen Recordati, D&A Pharma, Gilead, Ferrer, Hoffman La Roche, Indivior, Janssen-Cilag, Indivior, Lundbeck, Mundipharma, Otsuka, Pfizer, Reckitt-Benckiser, Servier and Shire, ha obtenido financiación para investigación por parte del Ministerio de Economía y Competitividad —Centro de Investigación Biomédica en Red de área de Salud Mental (CIBERSAM) e Instituto de Salud Carlos III—, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad-Plan Nacional sobre Drogas y del 7.º Programa Marco de la Unión Europea. El Dr. Josep Maria Haro ha recibido ayudas a la investigación y colaborado como asesor o ponente para las siguientes entidades: AstraZeneca, Eli Lilly and Co., Lundbeck, Otsuka, Roche,

el Ministerio español de Ciencia e Innovación (CIBERSAM), el Seventh European Framework Programme (ENBREC), el Stanley Medical Research Institute, la Fundació La Caixa y la Generalitat de Catalunya. El Dr. J Javier Meana ha recibido ayudas a la investigación y colaborado como asesor o ponente para las siguientes entidades: Iproteos, Janssen, Ministerio español de Ciencia, Innovación y Universidades, Gobierno Vasco (IT-616-13) y Séptimo Programa Marco de la Unión Europea. El Dr. Jeronimo Saiz-Ruiz ha participado como conferenciante o experto para Adamed, Lundbeck, Servier, Neurofarmagen, Otsuka, Indivior, Schwabe y Janssen y ha recibido ayudas para investigación de Agencias Públicas (CIBERSAM; F.I.S.; C.A.M.; Universidad de Alcalá), Fundación Canis Majoris, Lundbeck, Janssen, Medtronic y Ferrer. El Dr. Roberto Rodriguez-Jimenez ha recibido ayudas a la investigación, ha sido consultor o ponente con relación a las siguientes entidades: Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Comunidad de Madrid (S2010/ BMD-2422 AGES; B2017/BMD-3740 AGES CM 2-CM), JanssenCilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Ferrer, Juste; Takeda. El Dr. Eduard Vieta ha recibido ayudas a la investigación y colaborado como asesor o ponente para las siguientes entidades: AB-Biotics, Actavis, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, la Brain and Behaviour Foundation, el Ministerio español de Ciencia e Innovación (CIBERSAM), el Seventh European Framework Programme (ENBREC), y el Stanley Medical Research Institute. El resto de los autores no refiere ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Instituto de Salud Carlos III, al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, al Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y a todos los investigadores que forman parte del CIBERSAM.

Bibliografía

1. Arango C, Lobo A. Leading-edge, translational research in psychiatry and related neurosciences in Spain: The CIBERSAM multidisciplinary consortium. *Eur J Psychiatry*. 2009;23 Suppl:5–6.
2. Rapado-Castro M, Pazos A, Fananas L, Bernardo M, Ayuso-Mateos JL, Leza JC, et al. Building up careers in translational neuroscience and mental health research: Education and training in the Centre for Biomedical Research in Mental Health. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015;8:65–74.
3. Perez-Caballero L, Perez-Egea R, Romero-Grimaldi C, Puigdemont D, Molet J, Caso JR, et al. Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Mol Psychiatry*. 2014;19:607–14.
4. Ivorra JL, Rivero O, Costas J, Iniesta R, Arrojo M, Ramos-Rios R, et al. Replication of previous genome-wide association studies of psychiatric diseases in a large schizophrenia case-control sample from Spain. *Schizophr Res*. 2014;159:107–13.
5. Uriguen L, Gil-Pisa I, Munarriz-Cuevas E, Berrococo E, Pascau J, Soto-Montenegro ML, et al. Behavioral, neurochemical and morphological changes induced by the overexpression of

- munc18-1a in brain of mice: relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e221.
6. Soria V, Martinez-Amoros E, Escaramis G, Valero J, Perez-Egea R, Garcia C, et al. Differential association of circadian genes with mood disorders: CRY1 and NPAS2 are associated with unipolar major depression and CLOCK and VIP with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:1279–89.
7. Cordova-Palomera A, Fatjo-Vilas M, Gasto C, Navarro V, Krebs MO, Fananas L. Genome-wide methylation study on depression: Differential methylation and variable methylation in monozygotic twins. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e557.
8. Saiz PA, Martinez-Barrondo S, Garcia-Portilla MP, Corcoran P, Morales B, Bascaran MT, et al. Role of serotonergic polymorphisms in the clinical severity of the panic disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2:35–41.
9. Vidal R, Garro-Martinez E, Diaz A, Castro E, Florensa-Zanuy E, Takeito MM, et al. Targeting beta-Catenin in GLAST-Expressing Cells: Impact on anxiety and depression-related behavior and hippocampal proliferation. *Mol Neurobiol*. 2018.
10. Ramos-Quiroga JA, Sanchez-Mora C, Casas M, Garcia-Martinez I, Bosch R, Nogueira M, et al. Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res*. 2014;49:60–7.
11. Rodriguez-Jimenez R, Dompablo M, Bagney A, Santabarbara J, Aparicio AI, Torio I, et al. The MCCB impairment profile in a Spanish sample of patients with schizophrenia: Effects of diagnosis, age, and gender on cognitive functioning. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):116–20.
12. Grande I, Sanchez-Moreno J, Sole B, Jimenez E, Torrent C, Bonnin CM, et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord*. 2017;208:621–7.
13. Rodriguez-Cano E, Alonso-Lana S, Sarro S, Fernandez-Corcuera P, Goikolea JM, Vieta E, et al. Differential failure to deactivate the default mode network in unipolar and bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2017;19:386–95.
14. Pina-Camacho L, del Rey-Mejias A, Janssen J, Bioque M, Gonzalez-Pinto A, Arango C, et al. Age at first episode modulates diagnosis-related structural brain abnormalities in psychosis. *Schizophr Bull*. 2016;42:344–57.
15. Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz Ruiz J, Cuesta MJ, Llerena A, et al. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:4–16.
16. Bernardo M, Bioque M. What have we learned from research into first-episode psychosis? *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014;7:61–3.
17. Martinez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Alberich S, Diaz FJ, Garcia-Bueno B, Rodriguez-Jimenez R, et al. BDNF and NGF signalling in early phases of psychosis: Relationship with inflammation and response to antipsychotics after 1 year. *Schizophr Bull*. 2016;42:142–51.
18. Gasso P, Mas S, Bioque M, Cabrera B, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, et al. Impact of NTRK2, DRD2 and ACE polymorphisms on prolactin levels in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis. *J Psychopharmacol*. 2018;32:702–10.
19. Garcia-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS, Barcones MF, Martinez-Cengotitabengoa M, Pina-Camacho L, et al. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: Toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bulletin*. 2014;40:376–87.
20. Parellada M, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Pina-Camacho L, Moreno D, Rapado-Castro M, et al. Predictors of functional and clinical outcome in early-onset first-episode psychosis: The child and adolescent first episode of psychosis (CAFEPS) study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:e1441–8.
21. Sugranyes G, de la Serna E, Borrás R, Sanchez-Gistau V, Pariente JC, Romero S, et al. Clinical, cognitive, and neuroimaging evidence of a neurodevelopmental continuum in offspring of

- probands with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull.* 2017;43:1208–19.
22. Torrent C, Bonnin Cdel M, Martinez-Aran A, Valle J, Amann BL, Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry.* 2013;170:852–9.
 23. Fraguas D, del Rey-Mejias A, Moreno C, Castro-Fornieles J, Graell M, Otero S, et al. Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: A 2-year longitudinal study. *Schizophr Res.* 2014;152:130–8.
 24. Sanchez-Moreno J, Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Amann BL, Sole B, Balanza-Martinez V, et al. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: Sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatr Scand.* 2018.
 25. Salvador R, Radau J, Canales-Rodriguez EJ, Solanes A, Sarro S, Goikolea JM, et al. Evaluation of machine learning algorithms and structural features for optimal MRI-based diagnostic prediction in psychosis. *PLoS One.* 2017;12:e0175683.
 26. Labad J, Martorell L, Huerta-Ramos E, Cobo J, Vilella E, Rubio-Abadal E, et al. Pharmacogenetic study of the effects of raloxifene on negative symptoms of postmenopausal women with schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropharmacol.* 2016;26:1683–9.
 27. Garcia-Bueno B, Gasso P, MacDowell KS, Callado LF, Mas S, Bernardo M, et al. Evidence of activation of the Toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2016;41:E46–55.
 28. Arias B, Fabbri C, Serretti A, Drago A, Mitjans M, Gasto C, et al. DISC1-TSNAX and DAOA genes in major depression and citalopram efficacy. *J Affect Disord.* 2014;168:91–7.
 29. Pinacho R, Villalmanzo N, Lalonde J, Haro JM, Meana JJ, Gill G, et al. The transcription factor SP4 is reduced in postmortem cerebellum of bipolar disorder subjects: Control by depolarization and lithium. *Bipolar Disord.* 2011;13(5-6):474–85.
 30. Ibarra-Lecue I, Mollinedo-Gajate I, Meana JJ, Callado LF, Diez-Alarcia R, Uriguen L. Chronic cannabis promotes pro-hallucinogenic signaling of 5-HT2A receptors through Akt/mTOR pathway. *Neuropsychopharmacology.* 2018.
 31. Arango C, Diaz-Caneja CM, McGorry PD, Rapoport J, Sommer IE, Vorstman JA, et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry.* 2018.
 32. Artigas F, Bortolozzi A. Therapeutic potential of conjugated siRNAs for the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42:371. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/npp2016182.pdf>
 33. Sanchez-Valle J, Tejero H, Ibanez K, Portero JL, Krallinger M, Al-Shahrour F, et al. A molecular hypothesis to explain direct and inverse co-morbidities between Alzheimer's Disease, Glioblastoma and Lung Cancer. *Sci Rep.* 2017;7:4474.
 34. Tabares-Seisdedos R, Dumont N, Baudot A, Valderas JM, Climent J, Valencia A, et al. No paradox, no progress: Inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *The Lancet Oncology.* 2011;12:604–8.
 35. Arango C, Bernardo M, Bonet P, Cabrera A, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, et al. When the healthcare does not follow the evidence: The case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental.* 2017;10:78–86.
 36. Haro JM, Ayuso-Mateos JL, Bitter I, Demotes-Mainard J, Leboyer M, Lewis SW, et al. ROAMER: Roadmap for mental health research in Europe. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2014;23 Suppl 1:1–14.
 37. Artigas F, Schenker E, Celada P, Spedding M, Llado-Pelfort L, Jurado N, et al. Defining the brain circuits involved in psychiatric disorders: IMI-NEWMEDS. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16:1–2.
 38. Lee SH, Ripke S, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, et al. Genetic relationship between 5 psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013;45:984–94.
 39. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet.* 2016;387(10023):1085–93.
 40. Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell.* 2018;173(7):1705–15.e16.
 41. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science.* 2018;360.
 42. Boedhoe PSW, Schmaal L, Abe Y, Alonso P, Ameis SH, Anticevic A, et al. Cortical abnormalities associated with pediatric and adult obsessive-compulsive disorder: Findings from the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group. *Am J Psychiatry.* 2018;175:453–62.
 43. van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, Auzias G, Behrmann M, Busatto GF, et al. Cortical and subcortical brain morphometry differences between patients with autism spectrum disorder and healthy individuals across the lifespan: Results from the ENIGMA ASD Working Group. *Am J Psychiatry.* 2018;175:359–69.
 44. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23:932–42.
 45. Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, Kochunov P, Agartz I, Alloza C, et al. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: Results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23:1261–9.
 46. Hegerl U, Wittmann M, Arensman E, Van Audenhove C, Bouleau JH, Van Der Feltz-Cornelis C, et al. The "European Alliance Against Depression (EAAD)": A multifaceted, community-based action programme against depression and suicidality. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9:51–8.
 47. Moreno C, Nuevo R, Chatterji S, Verdes E, Arango C, Ayuso-Mateos JL. Psychotic symptoms are associated with physical health problems independently of a mental disorder diagnosis: Results from the WHO World Health Survey. *World Psychiatry.* 2013;12:251–7.
 48. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117–71.
 49. Bobes J, Saiz Ruiz J, Manuel Montes J, Mostaza J, Rico-Villademoros F, Vieta E. Spanish consensus on physical health of patients with bipolar disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2008;1:26–37.
 50. Giner J, Saiz Ruiz J, Bobes J, Zamorano E, Lopez F, Hernando T, et al. Spanish consensus on the physical health of patients with depressive disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2014;7:195–207.
 51. Bobes-Garcia J, Saiz-Ruiz J, Bernardo-Arroyo M, Caballero-Martinez F, Gilaberte-Asin I, Ciudad-Herrera A. Delphi consensus on the physical health of patients with schizophrenia: Evaluation of the recommendations of the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry by a panel of experts. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40:114–28.
 52. Alda JA, Soutullo C, Ramos-Quiroga JA, Quintero J, Hervás A, Hernández-Otero I, et al. Expert recommendation: Contributions to clinical practice of the new prodrug lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Actas Esp Psiquiatr.* 2014;42 Suppl:1–16.

53. Bernardo M, de Dios C, Perez V, Ignacio E, Serrano M, Vieta E, et al. Quality indicators in the treatment of patients with depression, bipolar disorder or schizophrenia. Consensus study. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;11:66–75.
54. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vázquez G, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *World J Biol Psychiatry.* 2016;17:86–128.
55. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry.* 2013;170:1249–62.
56. Grupo de trabajo del CIBERSAM para la elaboración de una guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia Informe de consenso de Recomendaciones. Centro de Investigación Biomédica en Red - CIBER, 2015. Disponible en: https://www.ciberisciii.es/ficheros/SAM/Gu%C3%ADaPEPInfanciaAdolescencia_v5.0.pdf.
57. Perez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Saez-Navarro C, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: Results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2017;17:250.
58. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, Murru A, Del Mar Bonnin C, Varo C, et al. Psychoeducation in bipolar disorder with a SIMPLe smartphone application: Feasibility, acceptability and satisfaction. *J Affect Disord.* 2016;200:58–66.
59. Cebria AI, Parra I, Pamias M, Escayola A, Garcia-Pares G, Punti J, et al. Effectiveness of a telephone management programme for patients discharged from an emergency department after a suicide attempt: Controlled study in a Spanish population. *J Affect Disord.* 2013;147(1-3):269–76.