

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

**DE LA PSICOPATOLOGIA CLÀSSICA
A LA PSIQUIATRIA DE PRECISIÓ**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe

DR. EDUARD VIETA I PASCUAL

Discurs de resposta llegit per l'Acadèmic Numerari

DR. JOSEP TABERNERO I CATURLA



Barcelona

20 d'octubre de 2024

**DE LA PSICOPATOLOGIA CLÀSSICA
A LA PSIQUIATRIA DE PRECISIÓ**

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

**DE LA PSICOPATOLOGIA CLÀSSICA
A LA PSIQUIATRIA DE PRECISIÓ**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe

DR. EDUARD VIETA I PASCUAL

Discurs de resposta llegit per l'Acadèmic Numerari

DR. JOSEP TABERNERO I CATURLA



Barcelona

20 d'octubre de 2024

Queda rigorosament prohibit, sense l'autorització escrita del titular del Copyright, sota les sancions establertes en les lleis, la reproducció parcial o total d'aquesta obra per qualsevol mitjà o procediment, compresos la repografia i el tractament informàtic i la distribució d'exemplars d'aquesta, mitjançant lloguer o préstecs públics.

© *Eduard Vieta i Pascual*

© *Josep Tabernero i Caturla*

© *Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya*

Edita: Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

Carrer del Carme, 47

08001 – Barcelona

Telèfon: 93. 317.16.86

E-mail: secretaria@ramc.cat

Disseny gràfic i compaginació: Trialba

c/ Clot, 13 · 08018 Barcelona · 93 451 65 70

I.S.B.N.: 978-84-09-65226-6

Dipòsit legal: B 18096-2024

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe

EDUARD VIETA I PASCUAL

Excel·lentíssim senyor President,
Molt il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingits companys I amics,
Senyores I Senyors,
Estimada família,

Em sento profundament honorat pel nomenament com Acadèmic Numerari d'aquesta il·lustre Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, que representa els valors del país i la contribució dels professionals de la medicina que l'han servit lleialment al llarg de la història. Aquest gran honor només es pot correspondre amb treball, responsabilitat, i compromís, i aquest és el meu pla pels propers anys.

El meu agraïment s'amplia de manera molt especial al Professor Josep Tabernero per acceptar fer el discurs de resposta dins de les nombroses obligacions i compromisos acadèmics que el caracteritzen per la seva posició a l'oncologia internacional. A més de ser companys de promoció i amics, ens uneix l'interès comú, dins de les nostres especialitats aparentment distants, per una medicina de precisió i més centrada en les necessitats del pacient, tant des del punt de vista purament tècnic, com humà. Moltes gràcies Josep.

Estic molt agraït als padrins, els acadèmics numeraris Miguel Angel Asenjo i Teresa Estrach. El Professor Asenjo va ser la primera persona en pensar en mi com a candidat a acadèmic; vaig tenir la sort de tenir-lo com a Director Tècnic al Clínic, on va modernitzar la gestió sanitària d'un gran hospital, i de compartir amb ell durant 6 anys tasques relacionades amb el Comitè Ètic i de Recerca del mateix centre. El meu primer contacte amb el professor Asenjo fou com alumne del Màster de Gestió Hospitalària i de Serveis Sanitaris de la Universitat de Barcelona, del qual ell n'era fundador i director. Em va impressionar la seva capacitat didàctica i el seu estil docent, clar i directe. Moltes coses que vaig aprendre llavors m'han sigut molt útils per la meua tasca de Cap de Servei. La professora Estrach, que va ser degana de la facultat de medicina de la Universitat de Barcelona i dermatòloga de capçalera familiar, em va mostrar el camí a seguir de cara a preparar aquest discurs, tant quan va llegir el seu, com posteriorment. Els professors Asenjo, Estrach, Bombí, Cardellach, Grande, Fernandez-Cruz, Grau, Biete, Pons, i d'altres, amb el suport de la secció social d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina, m'han donat el recolzament necessari per arribar a aquest punt on som avui.

L'agraïment més sentit és a la meua família. La meua dona, Glòria, esposa, companya i amiga, sense la qual la meua trajectòria professional no hauria estat possible i amb qui hem fet, junts, un llarg camí ple de satisfaccions emocionals i acadèmiques. Als nostres fills, Laura i Marc, que ens han acompanyat en aquest camí com actors plenament participatius i amb veu, i opinions, pròpies. Als meus pares, als qui dec els valors que han guiat la meua vida i una infantesa inoblidable. El meu pare, visionari, va introduir l'alta fidelitat en audioelectrònica a Espanya i va fundar, amb el seu germà, una empresa d'altíssim prestigi en el món de la música. D'ell vaig aprendre que comandar una empresa, projecte, o grup humà, s'ha de fer sempre des de la comprensió de les necessitats de tots els qui hi treballen, sense excloure ningú, i que per liderar se n'ha d'aprendre primer, amb molta humilitat. La meua mare venia d'una família culta, amb un pare tradicional i conservador (el meu avi matern, a

qui no vaig conèixer, per la seva mort prematura), que confiava en que els seus fills mascles (2) estudiessin a la Universitat i les seves filles (3) es casessin amb homes de bona posició; paradoxalment, cosa que m'omple d'orgull, van ser les filles les que van fer carrera (dret, magisteri i filosofia) i en canvi, els fills es van posar a treballar sense estudiar. La meva mare, que va morir de forma precoç, em va deixar el record de que estudiar és el camí cap a la llibertat. Gràcies també als meus germans i a la meva família política, pel seu suport incondicional, i a tots els meus amics.

Tinc la sort de ser testimoni en primera persona de l'evolució de la Psiquiatria en els darrers 30 anys. D'una psiquiatria basada en l'experiència i en unes arrels amb una alta càrrega ideològica, amb molta subjectivitat, a una especialitat mèdica que lluita per assolir els mateixos estàndards que les altres, malgrat la dificultat òbvia que suposa la complexitat de l'òrgan diana, el cervell, i les necessàries barreres ètiques a segons quin tipus d'experimentació. Amb això no vull dir que la Psiquiatria de la segona meitat del segle passat no disposés de base científica. De fet, alguns dels més importants descobriments respecte al tractament de les malalties mentals es van produir llavors, començant amb la teràpia electroconvulsiva (tan denostada per raons extracientífiques), el liti, la clorpromazina i els antidepressius iproniàcida i imipramina. L'aparició d'aquests medicaments, especialment els antipsicòtics, va permetre desinstitucionalitzar una quantitat mai vista de pacients dels centres psiquiàtrics a partir dels anys seixanta.

Però aquests descobriments van tenir una forta dosi de sort i observació clínica, més que no pas una sòlida base científica que anés des de la comprensió de la normalitat fins la malaltia, o des de la fisiologia a la fisiopatologia. A més, malgrat que es coneixia l'important paper de la genètica i la neurotransmissió en les malalties psiquiàtriques, el gran gruix de professionals treballava sense atendre a aquests aspectes que tenien poca aplicació pràctica, més enllà del pragmàtic us de medicaments. I coexistien visions de la conducta humana que ignoraven totalment la participació de fenòmens biològics en l'emmalaltir psiquiàtric i sobrevaloraven aspectes

de la història personal del pacient, com les relacions parentals primerenques (tant en el sentit psicoanalític com conductista), que són importants però no determinants.

Vaig entrar al Clínic com a resident amb una formació prèvia paral·lela a la carrera de metge de forta inclinació psicoanalítica. Format a la Fundació Vidal i Barraquer per iniciativa pròpia, la residència em va ensenyar els límits de les formulacions psicodinàmiques. Mai m'he penedit d'haver-me format en psicoanàlisi, i crec que dita formació m'ha resultat molt útil per entendre aspectes del comportament humà, però el pas del temps m'ha confirmat que les limitacions dels models psicologicistes es fan molt més grans quan parlem de la cura de persones amb malalties mentals, que responen a un model biopsicosocial on la biologia n'és un ingredient fonamental. Així, en paral·lel a la culminació de la meua formació psicoanalítica, durant el segon any de residència se'm va oferir la possibilitat de traduir del francès un llibre de Julien Mendlewicz titulat "*Manuel de Psychiatrie Biologique*", que es va publicar l'any següent per l'editorial Masson. El llibre, tal com van fer les obres de Freud, em va obrir els ulls a un nou món, el de l'estudi experimental de la conducta humana i les seves malalties. Ironies del destí, 20 anys més tard vaig succeir el Professor Mendlewicz com a tresorer de l'*European College of Neuropsychopharmacology*, la institució més influent d'Europa, i possiblement del món, en la transmissió del coneixement de la neurociència aplicada a la salut mental.

La Psicopatologia clàssica era personalista (com les antigues càtedres) i creava escoles. Al domini de la Psiquiatria alemanya a principis del segle XX (Kraepelin, Alzheimer, Schneider, Jaspers, el suís Jung i l'austriac Freud) el va succeir el de la Psiquiatria francesa (Ey, Janet, Pichot) i després l'anglosaxona, amb gran protagonisme fins als nostres dies dels autors nord-americans. Els principals acadèmics del nostre país es dividien entre els que seguien l'escola alemanya i els que seguien l'escola francesa. Tinc un record agredolç de la Psiquiatria espanyola dels anys 90, on predominava encara un enfoc paternalista i autoritari, amb algunes excepcions,

especialment a Catalunya, on es començava a intuir una incipient modernització i un tarannà més dialogant. La meva residència va ser una mica més curta que la d'altres, ja que vaig començar tard degut a les milícies universitàries (en aquells temps el servei militar encara era obligatori i jo vaig preferir no perdre cap curs, fent milícies a l'estiu) i vaig acabar aviat per què aquell any van voler anualitzar la residència i ens van fer acabar el 31 de desembre. Per tant, em vaig incorporar a l'Hospital Clínic com a R1 al juliol de 1988 i vaig acabar el darrer dia de l'any 1991 (3 anys i mig). Jo havia estudiat a la Universitat Autònoma de Barcelona i conservo un gran record d'alguns professors, tant de Bellaterra com de la unitat docent de l'Hospital Vall d'Hebró, on vaig fer moltes practiques i guàrdies com estudiant que van ser una font valuósíssima d'aprenentatge. Companys de carrera com Josep Tabernero també van gaudir d'aquesta oportunitat i alguns han desenvolupat la seva carrera professional al mateix hospital. Jo, però, volia fer la residència al millor servei de Psiquiatria del país i aquest era, sense cap dubte, el de l'Hospital Clínic, i per això el vaig escollir després d'obtenir un bon número a l'examen MIR. Tinc molt bon record dels professors Ballús, González-Monclús, Pujol, i Vallejo, que lideraven el servei en aquella època. El Clínic i la Universitat de Barcelona han estat, des de llavors, la meva llar acadèmica i professional.

Al Clínic vaig aprendre molt a prendre cura dels malalts, gràcies a la inspiració dels adjunts (nomenclatura prèvia a la carrera professional i als anglicismes com *staff*) i a la lectura, ja no només de llibres, si no d'articles científics. Jo tenia la sort d'haver passat molts estius a Estats Units i entenia i parlava be l'anglès, un aspecte que va esdevenir clau en la meva carrera professional posterior, de manera que amb el meu company de residència Evaristo Nieto (que no en sabia) llegíem plegats articles d'autors nord-americans i, al tercer any començàvem a fer els primers treballs de recerca, imitant, amb humilitat, els treballs clínics dels autors internacionals. Se'ns va ocórrer revisar totes les històries de pacients visitats pel dispositiu d'Interconsulta psiquiàtrica per un ingrés a una sala que no fos la de Psiquiatria, i que el motiu d'hospitalització fossin les

lesions degudes a un intent de suïcidi. Amb això, i gràcies a la bona feina dels nostres predecessors recollint la psicopatologia dels pacients, vam publicar 3 articles a revistes internacionals que tenien el valor singular d'analitzar una mostra d'intents de suïcidi greus, i per tant amb unes característiques més properes als suïcidis consumats, dels quals rarament se'n tenia una avaluació psiquiàtrica. Les nostres publicacions com a residents van causar cert rebombori per què no era habitual, malgrat el suport del nostre cap directe, el Dr. Esteve Cirera, que dos residents fossin primers autors d'articles internacionals de Psiquiatria. Tant Cirera, com Bernardo i Gastó ens van recolzar.

En aquella època jo ja havia arribat a la conclusió que la patologia que em resultava més atractiva era, de lluny, el trastorn bipolar. Els pacients amb trastorn bipolar eren majoritàriament fascinants: tenien vides intenses, i podien passar de la joia més absoluta a la misèria més profunda, i, si encertaves el tractament, es recuperaven i tornaven a ser persones *normals*. Increïble. Clar que en aquella època no hi havia subespecialitats dins de la Psiquiatria (només cal dir que l'Especialitat de Psiquiatria del nen i l'adolescent es va aprovar a Espanya l'any 2022). Si que és cert que, al haver-hi una xarxa paral·lela a la de salut mental comunitària d'addiccions, alguns professionals, majoritàriament sense títol oficial d'especialista, es dedicaven de forma predominant a les toxicomanies, però realment no existia el concepte de "psiquiatre especialitzat en una malaltia", com si ha anat passant en altres especialitats mèdiques (sense anar més lluny, la neurologia). Potser va ser el destí, però crec que vaig acabar sent el primer "especialista en trastorn bipolar" del país, i possiblement d'Europa. Al final de la residència vaig anar treballant, en paral·lel, en l'atenció als candidats i receptors de trasplantaments de fetge del Clínic, per sol·licitud expressa dels Drs. Visa i Rodés, amb el suport del Dr. Lluís Grande, membre numerari d'aquesta Reial Acadèmia, gràcies a un Premi Fi de Residència, i en la meua tesi doctoral, òbviament focalitzada en el trastorn bipolar. Els dos anys següents els vaig dedicar a fer suplències al Clínic, cosa que em va permetre rotar, ja com especialista, per gairebé tots els dispositius

del servei (quelcom que mai agrairé prou ara que en soc el Cap) i seguir visitant la meua cohort de pacients bipolars i culminant la tesi, que vaig acabar llegint l'any 1994 (el mateix any que em vaig casar).

No és la meua intenció fer d'aquest discurs una autobiografia. Però si és important el context i la història per entendre on som avui. La meua especialització en trastorn bipolar, l'obtenció dels primers projectes FIS i Marató de TV3, la formació del meu propi grup de recerca i el meu nivell d'anglès em van obrir les portes dels congressos i la qualitat creixent de les nostres investigacions, ja amb un equip petit però talentós, ens va donar a conèixer com "el grup de Barcelona". A partir d'aquí no puc deixar de parlar en plural, ja que el mèrit és de tot l'equip: dels que hi van passar, i dels que hi romanen. L'agraïment més just és, sense cap dubte, el que va dirigit a tots els meus companys i companyes de la Unitat de Trastorns Bipolars i Depressius del Clínic, i per extensió a tot el Servei.

La meua relació amb la Universitat va ser, durant un cert temps, semblant a un amor no correspost. Jo havia escollit de forma proactiva un hospital universitari de gran tradició acadèmica com el Clínic, i sempre he tingut vocació docent. Durant anys, en el curs i després de la residència, vaig donar classes als estudiants de medicina de la Universitat de Barcelona de manera informal (els professors González-Monclús i Gastó, que em va dirigir la tesi, em cedien les seves classes); també donava classes de doctorat i cada vegada em convidaven més a congressos i a sessions clíniques, dins i fora del país. A partir de cert punt vaig començar a donar classes com a professor convidat a Universitats estrangeres, però veia que quan hi havia alguna plaça de professor associat a la Universitat de Barcelona, sempre hi havia altres candidats. De fet, insòlitàment, vaig acabar obtenint una plaça de professor titular a través d'un procediment efímer a nivell estatal anomenat "habilitació" (no "acreditació") concursant a Madrid enfront de 16 candidats excel·lents de tota Espanya, i sense haver estat mai professor associat de cap Universitat. Sempre estaré agraït als membres d'aquell tribunal que, atenent exclusivament als mèrits acadèmics, em van donar l'oportunitat d'incorporar-me com a professor al ja extint Departament de Psiquiatria i Psicobiologia

de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona. Uns anys després vaig obtenir la Càtedra que mai vaig imaginar que arribaria a tenir. La Universitat me l'estimo, però sovint em desespera per la seva burocràcia i la seva ineficiència. M'enfado, però sempre ens acabem perdonant mútuament.

Per finalitzar aquesta part del discurs, vull agrair molt explícitament als clínics, investigadors i tècnics del meu equip de recerca per tots aquest anys de treball en comú i als companys del Servei de Psiquiatria i Psicologia de l'Hospital Clínic. No els puc anomenar a tots, però ells saben quant els dec. Vull també fer menció especial de la Professora Fina Castro, directora de Neurociències del Clínic i acadèmica corresponent d'aquesta institució, pel seu suport i assessorament. El meu agraïment també a tots els col·laboradors i companys d'arreu del món per la seva generositat per compartir amb el nostre equip tants projectes de recerca que han donat lloc, perdoneu la immodèstia, a importants avenços en el camp del trastorn bipolar, i camps annexes com la depressió i les psicosis incipients. Amb el treball en xarxa, format per equips nacionals del CIBERSAM, del qual vaig tenir l'honor de ser-ne director científic, i internacionals d'Estats Units (no puc oblidar al meu mentor a Harvard el Professor Ross Baldessarini), Canadà, Brasil, Austràlia, Dinamarca, Regne Unit, Noruega, França, Itàlia i tants altres, hem contribuït a entendre molt millor la genètica d'aquestes malalties, la seva expressió anàtomo-funcional a través de proves d'imatge cerebral, la seva fisiopatologia molecular, i el seu tractament, tant farmacològic com psicoterapèutic. Aquest camí l'he fet acompanyat per col·legues d'una generació il·lustre de la Psiquiatria catalana i espanyola, amics que m'han ajudat a no defallir com Celso Arango, Víctor Pérez, Rafa Tabarés, Mara Parellada, Jose Luis Ayuso, Ana González-Pinto, Marta Torrens, Miquel Bernardo, Lluís San, Cheluis Montejo, etc., així com col·legues d'altres especialitats com Francesc Graus, Toni Rossell, i Josep Maria Llovet i els companys de promoció. Gràcies també a tots aquells professionals que s'han format amb nosaltres, investigadors d'arreu, residents i estudiants que amb les seves inquietuds ens han ajudat a fer-nos millors preguntes. I, finalment,

gràcies a totes aquelles persones i famílies que han depositat en el nostre equip i en mi personalment, la cura de la seva malaltia.

Per acabar aquesta part del discurs i submergir-nos en la secció més estrictament científica, vull fer esment del gran honor que suposa per a mi ocupar el seient del Dr. Miguel Ángel Asenjo, acadèmic numerari emèrit des de 2020, que fa alhora de padrí en aquesta cerimònia. Ja he comentat la importància de la seva figura i com va influir en la meva formació en gestió hospitalària. El Dr. Miguel Ángel Asenjo Sebastián va néixer el 1940 a Piñel de Abajo (Valladolid) i és Llicenciat i Doctor en Medicina amb Premi Extraordinari, Màster en Economia i Direcció d' Empreses, metge especialista en Medicina Interna i en medicina preventiva i salut pública, i Professor Titular de Planificació i Gestió Sanitària. Ha exercit de consultor temporal internacional de l'Organització Mundial de la Salut i del Banc Interamericà de Desenvolupament. Entre els seus nombrosos mèrits destaca la seva dedicació a l'administració pública, i específicament a la gestió com a gerent i director tècnic de diversos hospitals, incloent els de Jaén, els de la Diputació d' Oviedo, i l'Hospital Clínic de Barcelona. A més de la seva expertesa en gestió, equitat, i administració hospitalària, sovint defensant posicions atrevides i no convencionals, i la seva magnífica capacitat docent, està reconegut com un dels pares del sistema MIR a Espanya, una iniciativa d'èxit extraordinària que va introduir la meritocràcia en el sistema sanitari per la formació d'especialistes dins del camp de la medicina, i més enllà. Crec que aquesta és una de les moltes aportacions que han influït en les carreres professionals dels que avui som presents en aquesta sala.

Passo tot seguit a llegir la segona part del discurs, centrada en el camp emergent de la Psiquiatria de Precisió.

LA PSIQUIATRIA DE PRECISIÓ

Introducció

La Psiquiatria de precisió aspira a indicar el tractament més adequat per una malaltia mental atenent a biomarcadors objectius, a diferencia de la Psiquiatria tradicional, que es fonamentava en la psicopatologia observada i per tant, subjectiva. La Psiquiatria de precisió no renuncia a la psicopatologia; de fet, pretén integrar-la en forma de biosignatures amb la informació biològica, per millorar la nostra capacitat de fer una Psiquiatria personalitzada, que atengui a tots els condicionants biològics, psicològics i socials del pacient. No és, per tant, una aproximació reduccionista a la malaltia mental, si no integradora i científica.

Vaig tenir la sort de ser el primer en introduir el terme “Psiquiatria de Precisió” a la literatura científica¹; tampoc considero que això sigui un gran mèrit; va consistir simplement en extrapolar a la meua especialitat el concepte de “Medicina de precisió”, inventat pocs anys abans. De fet, ni tan sols vaig ser conscient d’aquest fet fins que els primers articles que tocaven aquest tema van citar el meu article com el “fundador” del concepte². I també he de dir que és una denominació principalment desiderativa, ja que cal admetre que a dia d’avui te aplicacions molt limitades, donades les característiques de la meua especialitat. Es més, tal com es practica avui, es diferencia poc de la clàssica “Psiquiatria Biològica” del segle passat, que assumia els fonaments neurofuncionals dels trastorns mentals sense poder fer-ne un us pràctic en l’atenció als pacients. Malgrat tot, en aquest discurs intentaré justificar per què crec que la Psiquiatria de Precisió és la que s’imposarà com a bona pràctica al llarg dels propers anys i dècades.

Com és i serà la Psiquiatria moderna

He resumit a la taula 1 els conceptes que considero que defineixen i condicionen la pràctica de la Psiquiatria en el segle XXI i el futur immediat. Alguns d'aquests conceptes els vaig introduir en el meu discurs com a doctor honoris causa per la Universitat de València³, i altres els he desenvolupat i ampliat en ocasió d'aquest discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, on aprofundiré especialment en el concepte de Psiquiatria de Precisió.

Taula 1. Les 20 qualitats que defineixen la Psiquiatria actual i del futur

- | | |
|---------------------|-------------------|
| 1. Global | 11. Positiva |
| 2. Especialitzada | 12. Participativa |
| 3. Col·laborativa | 13. Transvital |
| 4. Multidisciplinar | 14. Evolutiva |
| 5. Translacional | 15. Accessible |
| 6. Digital | 16. Eficient |
| 7. Tecnològica | 17. Sostenible |
| 8. Innovadora | 18. Fiable |
| 9. Intel·ligent | 19. Precisa |
| 10. Preventiva | 20. Humana |

Comentarem breument cada un d'aquests adjectius:

La Psiquiatria és cada dia més *global*, per què el món és cada dia més global i el que passa en un costat de la terra es coneix i repercuteix a l'altra banda del planeta. Un exemple és la necessitat creixent d'interlocutors culturals i traductors per atendre la salut mental de la població immigrant, que no para de créixer. Les barreres culturals són importants en la medicina, però encara més en l'especialitat de la Psiquiatria, on l'entrevista psiquiàtrica, el llenguatge i l'empatia són eines imprescindibles.

El procés d'*especialització* de la Psiquiatria és imparable, davant del creixement exponencial dels coneixements. Ja no es pot ser un expert en esquizofrènia, anorèxia, autisme, addició al joc i trastorn obsessiu-compulsiu, per posar un exemple. Òbviament, la sub-especialització ha de conviure amb la figura del psiquiatre generalista, però als hospitals generals cada vegada més es treballa en equips altament especialitzats en patologies concretes.

El treball en equip s'ha anat imposant en la medicina, i la Psiquiatria no n'és una excepció. Malgrat els continguts sensibles amb els quals treballem els psiquiatres i la importància de la privacitat, en l'atenció a les patologies mentals greus el treball assistencial en equip acaba sent molt més efectiu. Òbviament, això encara és més rellevant en el camp de la recerca. Tots els avenços importants en el coneixement de les malalties mentals son, a dia d'avui, fruit del treball *col·laboratiu*.

La col·laboració és molt més productiva quan es treballa de manera *multidisciplinar*, en els àmbits de l'assistència, la recerca, la docència i la gestió. Actualment l'abordatge dels trastorns psiquiàtrics no pot prescindir de l'acció coordinada de psiquiatres, psicòlegs clínics, infermers de salut mental, treballadors socials, i altres professionals. En la recerca, a més d'aquests hi participen sovint biòlegs, genetistes, estadístics, físics, enginyers, farmacòlegs i tants altres especialistes.

De Joan Rodés, Francesc Graus, i alguns companys psiquiatres vaig aprendre que la recerca moderna, també en el camp de la salut mental, és la recerca *translacional*. És de les preguntes que sorgeixen de la clínica, i, complementàriament, de l'abordatge experimental d'on sorgeix la retroalimentació que genera coneixement i valor social. Jo he viscut aquesta evolució de la meua feina, començant amb una recerca purament clínica, gairebé de paper i llapis, i culminant amb grans projectes col·laboratius on la feina de laboratori és la central. Avui el nostre equip és reconegut per fer una recerca neurobiològica acompanyada d'una fenotipació de gran qualitat psicopatològica.

La transformació *digital* de la nostra societat ha generat un munt d'oportunitats per millorar el maneig de les malalties mentals. La anomenada *m-health* és ja una realitat i ha permès monitoritzar de forma molt més acurada l'expressió comportamental de les malalties mentals i fer una fenotipació molt més objectiva i personalitzada. El nostre equip ha desenvolupat una eina digital que permet l'empoderament dels pacients a través d'una intervenció psicoeducativa digital pel trastorn bipolar que, com moltes altres en patologies psiquiàtriques concretes, ajuda al pacient a detectar quan pot estar emergint una descompensació del seu trastorn⁴. Els actígrafs i *wearables* permeten actualment detectar de forma precoç les alteracions de l'activitat electrotèrmica o del son que sovint precedeixen una crisi⁵.

De fet, les eines digitals son part d'una transformació molt més general de la Psiquiatria que és la relacionada amb l'ús de la *tecnologia*. Fins fa poc, la tecnologia en Psiquiatria es reduïa a l'ús d'instruments psicomètrics, sovint de llapis i paper. Encara avui molts professionals exerceixen la Psiquiatria amb la única ajuda d'una taula i unes cadires (en alguns casos, sense taula però amb divà). Jo opino que això ja no és admissible. La psiquiatria és una especialitat mèdica, i encara que els factors psicològics i socials hi juguen un gran paper, això també és cert per tota la medicina. En algunes subespecialitats, com els trastorns de l'espectre autista, ja és imprescindible l'ús d'eines genètiques⁶. La neuroimatge, a més, s'anirà imposant per complementar la informació clínica a mesura que augmenti la seva precisió i baixi el seu cost, i millorarà la nostra capacitat diagnòstica i predictiva⁷.

La *innovació* és un ingredient essencial del progrés, especialment pel que fa a la salut i la seva cura, i la tecnologia és només un dels seus components. No només s'innova amb tecnologia. Nosaltres hem innovat amb tècniques psicoterapèutiques (la psicoeducació pel trastorn bipolar batejada com "model de Barcelona" s'ha incorporat a totes les guies clíniques)⁸⁻¹⁰ i hem col·laborat amb la indústria farmacèutica en el desenvolupament clínic de nombrosos medicaments psiquiàtrics que han millorat la

vida de milions de pacients¹¹. Crec fermament en la col·laboració públic-privada i he intentat posar-ho en pràctica, tant com assessor de recerca de companyies privades com en representació d'un centre públic com el Clínic o la Universitat de Barcelona, i el CIBERSAM¹².

Crec que resulta una obvietat dir que per exercir be la psiquiatria es necessiten qualitats com un cert grau d'*intel·ligència*. Amb això no vull dir que els psiquiatres siguem més intel·ligents que altres professionals, ni molt menys. De fet, vull parlar d'una intel·ligència més aplicada i controvertida, com pot ser la intel·ligència artificial. No crec que aquesta intel·ligència pugui substituir el psiquiatre, però si crec que farà millor que aquest algunes coses, i si la fem servir be, ens ajudarà molt a millorar la nostra capacitat diagnòstica, pronòstica i terapèutica en un futur proper.

Donada la prevalença creixent i altíssima dels trastorns mentals, la Psiquiatria ha de posar èmfasi, inexorablement, en la *prevenció*. Coneixem els factors de risc, relacionats amb la genètica però també amb l'estil de vida i aspectes biogràfics que, de vegades, son atribuïbles a l'atzar. Ens haurem de centrar en els factors modificables i treballar per millorar la salut mental de la població general. La recent pandèmia ens ha donat pistes de com afrontar aquest repte de prevenir els trastorns mentals menys greus, al qual haurem d'afegir mesures específiques per a cada malaltia. Un aspecte primordial son accions per limitar, reduir, o abolir el consum de drogues, especialment a edats primerenques¹³.

La psiquiatria *positiva* és aquella que es centra més en els factors protectors que en els factors de risc, i la que busca la salut en un sentit ampli, enlloc de l'absència de malaltia, potenciant els valors positius de l'individu, la resiliència i el benestar¹⁴. La psiquiatria necessita inclinar el seu esforç cap a la consideració d'aquests aspectes, que enllacen be amb els aspectes preventius i de promoció de la salut, i la intervenció precoç¹⁵.

La medicina, i la Psiquiatria no en pot ser una excepció, ha de ser cada vegada més *participativa*. Els pacients i les seves famílies volen tenir veu i protagonisme en la presa de decisions (naturalment).

Aquella visió paternalista i autoritària de la psiquiatria que vam aprendre ha quedat obsoleta i els metges i tots els professionals de la salut hem de ser informants, assessors, i “socis” (*partners*) dels malalts i les famílies en tots els aspectes rellevants del diagnòstic i el tractament de cada cas. Aquest és un aspecte clau de la Psiquiatria personalitzada.

Les malalties psiquiàtriques es manifesten en els individus en el marc del seu neurodesenvolupament i maduració, tant cerebral com psicològica. Per això és necessària una perspectiva longitudinal o *transvital*, és a dir, al llarg de la vida. Per aquest motiu és tant important que els psiquiatres que es dediquen a pacients adults tinguin una bona formació en psiquiatria infanto-juvenil, i que coneguin les particularitats de la psicopatologia associada tant al neurodesenvolupament com a l'envelliment.

La progressió i l'augment de la psicopatologia en els nostres temps no es pot deslligar d'una visió *evolutiva*, tant en el sentit més biològic de la paraula, com cultural. Estem parlant de psiquiatria però podríem estar parlant d'obesitat, hipertensió, diabetis, miopia, al·lèrgies, malalties autoimmunes, malaltia pulmonar obstructiva crònica, asma, i moltes altres afeccions associades a l'estil de vida. Biològicament, som indistingibles dels *homo sapiens* de la prehistòria que dedicaven la major part del seu temps a buscar menjar i evitar els depredadors. Però el nostre progrés cultural i tecnològic ha transformat radicalment el nostre entorn i el menjar és, actualment i per a la majoria de la humanitat, un problema més d'abundància que d'escassetat. Estem biològicament preparats per aprofitar tota oportunitat per menjar, però el menjar és fàcilment assequible i ja hi ha més persones al món amb sobrepès que passant gana. Això ens ha conduït a una veritable epidèmia d'obesitat. Aconseguir menjar no suposa cap esforç i el nostre cos està més preparat per acumular greix per si faltés menjar, malgrat sabem que això no passarà, que per desfer-se d'aquestes calories sobrants. Això també ens ha fet més sedentaris. A sobre, components evolutivament atractius com la sal i el sucre, pels quals estem biològicament preparats per tenir més preferència, són ara fàcils d'aconseguir, i això ens porta a la diabetis

i la hipertensió. En l'àmbit de la salut mental, l'ansietat, la depressió, les addiccions i el suïcidi son també patologies que han augmentat en les darreres dècades, malgrat que vivim més anys i tenim menys desgràcies biogràfiques, com la mort d'un fill o d'un ésser estimat de forma sobtada. El nostre entorn és més segur però el nostre estil de vida, hiperinterconnectat, competitiu i antinatural, amb expectatives desaforades, ens condueix a la infelicitat. Si a això si uneix la capacitat humana de crear drogues cada vegada més sofisticades, entendrem per què vivim aquest augment de psicopatologia i addiccions. Als psiquiatres no ens faltaran clients!

La salut és contemplada actualment com un dret (per ser més precisos hauríem de parlar del dret a la sanitat, ja que la salut no la pot garantir ningú), però per això la sanitat ha de ser *accessible*. Per això es necessita una bona gestió del recursos sanitaris, inversió, i atenció a les llistes d'espera. En salut mental, les persones no poden esperar; potser degut a l'estigma que acompanya als trastorns mentals, els pacients demanen ajuda molt tard, quan ja estan molt desesperats (ells o les seves famílies), i l'accés a cures ha de ser ràpid. Encara hi ha molt de marge de millora per augmentar l'accessibilitat en la xarxa d'atenció primària, comunitària especialitzada, i hospitalària, per les persones amb trastorns mentals.

El sistema sanitari també ha de ser *eficient*. Com hem dit, el repte d'atendre la creixent demanda de problemes de salut mental és formidable, i els recursos son limitats. És fonamental dimensionar l'atenció a la salut mental de manera esglaonada i amb la màxima equitat territorial. La tecnificació de la professió augmentarà els costos, com ja passa amb la innovació farmacològica¹⁶, i el sistema haurà de donar resposta a les oportunitats que s'aniran obrint sense entrar en fracàs financer. Encara que la major part dels trastorns mentals comencen a l'adolescència o primera joventut, els pacients viuen ara més anys i la creixent solitud genera també nova psicopatologia en la gent gran, de manera que el progressiu envelliment de la població anirà augmentant els costos sanitaris, també en salut mental.

L'eficiència i la *sostenibilitat* estan lligades però son conceptes diferents. "Sostenible" te un component lligat a l'ecologia i el canvi

climàtic, apart de l'aspecte econòmic. La digitalització, de la qual parlàvem abans, pot ajudar a fer-l'atenció sanitària més eficient i més sostenible, evitant viatges innecessaris. La digitalització de les històries clíniques ha permès reduir el consum de paper, però també ha comportat reptes, com el que vam viure en primera persona al Clínic al rebre un ciberatac l'any 2023, durant el qual vam haver de tornar a fer tot a mà durant uns mesos. El canvi climàtic tindrà repercussions sobre la salut mental, com ja hem començat a anticipar¹⁷.

La Psiquiatria ha de poder ser més *fiable*. Encara avui hi ha massa variabilitat en la pràctica clínica en la nostra especialitat (com passa també, sovint, amb algunes especialitats quirúrgiques). Malgrat les guies clíniques, els protocols, i el DSM-5, es pot anar com a pacient a 3 psiquiatres i rebre 3 diagnòstics diferents i 3 recomanacions diferents per un mateix problema. Crec que aquesta variabilitat s'anirà reduint en els propers anys a mida que la ciència i la tecnologia vagin assolint un pes més gran en la pràctica psiquiàtrica, com ja està passant.

Per totes les raons exposades, necessitem una psiquiatria més *precisa*, i per això parlem de Psiquiatria de Precisió. Aquesta nova psiquiatria planteja dilemes ètics¹⁸ i econòmics que no es poden obviar. Per això, haurà de ser una psiquiatria, també, més *humana*, on l'atenció als drets dels pacients sigui inqüestionable.

Què entenem per Psiquiatria de Precisió

La medicina de precisió pretén millorar el diagnòstic i el tractament de les malalties a través de biomarcadors objectius. En àrees com l'oncologia, no hi ha dubte que està donant els seus fruits, i a dia d'avui ja és molt més important conèixer l'estirp genètica d'una neoplàsia que la seva localització. En psiquiatria encara tenim diagnòstics subjectius, no del tot fiables¹⁹ i molt menys vàlids, i encara prescrivim a base d'assaig-error: el fàrmac que va bé a un no funciona en un altre, i no hi ha manera de predir-ho abans de provar-ho. El nostre coneixement de l'etiopatogènia de les malalties mentals, malgrat els notables progressos assolits, continua sent d'

“a dalt a baix”, en lloc de “de baix a dalt”, el que popularment es coneix com “començar la casa per la teulada”. Els fàrmacs de què disposem no són fruit del descobriment de les bases fisiopatològiques dels trastorns psiquiàtrics, sinó d’observacions clíniques precises però afortunades, i és a partir del seu mecanisme d’acció que hem deduït que alguna cosa va malament al cervell amb la dopamina, la serotonina o el glutamat. Però alguna cosa està canviant.

El DSM-5 serà l’última versió de la classificació dels trastorns mentals que no inclogui biomarcadors²⁰. La Psiquiatria de Precisió ha arribat per quedar-se, encara que encara estigui en fase de balbuceig; aviat el discurs serà intel·ligible i clar, i ja ningú podrà treballar negant el substrat biològic de les malalties mentals (figura 1). Res de *prêt-a-porter*, cadascú tindrà el seu sastre i el seu vestit a mida. En el seu inici, parlarem d’“estratificació” de la psiquiatria²¹, és a dir, d’una psiquiatria que, sense assolir la ultradefinició individual, si permeti almenys definir subgrups o estadiatges dins de les categories diagnòstiques, i parlarem de dimensions simptomàtiques subjacents a les grans síndromes. Ha ocorregut en oncologia, està ocorrent en neurologia (a penes fa 20 anys el diagnòstic de l’esclerosi múltiple era exclusivament clínic, a base de criteris com els que encara fem servir els psiquiatres), i passarà en l’àmbit de les malalties mentals. Un exemple: cada dia estem més a prop de predir de forma sensible i específica l’evolució cap a la psicosi de subjectes de risc, combinant marcadors genètics i clínics²².

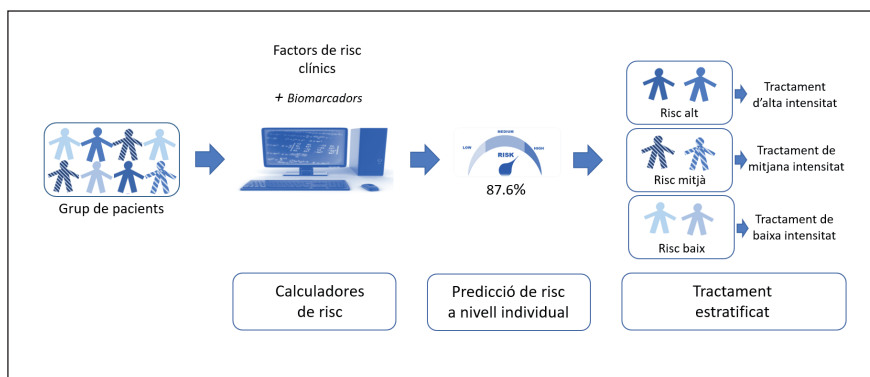


Figura 1. L’estratificació, la forma primigènia de la psiquiatria de precisió

Per suposat, hi haurà barreres, ideològiques i econòmiques, fonamentalment. Soc optimista respecte a les barreres ideològiques; tot i que l'estigma de les malalties mentals encara perdurará molt de temps, la creixent precisió de la psiquiatria descavalcarà els qui treballen amb models obsolets i messiànics, com va ocórrer en el seu moment amb l'epilèpsia, etiquetada de malaltia "de l'ànima" durant segles. Em preocupen més les barreres econòmiques: els biomarcadors baixen de preu a gran velocitat, però continuen sent inabastables per a una gran part de la població mundial. La neuroimatge, per exemple, ara imprescindible per al diagnòstic de l'esclerosi múltiple o la malaltia de Parkinson, continua sent cara i la prevalença de les malalties mentals massa alta com per aventurar que aviat es podrà fer servir de forma sistemàtica en la pràctica clínica.

És cert que encara no tenim resposta a les necessitats específiques de cada pacient respecte al tractament. Intentem fer una *psiquiatria personalitzada*, però ara mateix ho fem només amb eines clíniques i escoltant el que ens diuen els pacients (per exemple, acordant amb ells el fàrmac d'elecció en funció dels possibles efectes adversos). En aquest sentit, la psiquiatria de precisió i la personalitzada no son sinònims, encara que a major precisió, major personalització. La farmacogenètica avança i ja disposem de proves que ens permeten afinar millor en la predicció de la tolerabilitat dels fàrmacs (casos concrets, l'agranulocitosi per clozapina o la síndrome de Stevens-Johnson per carbamazepina), però hi ha molt camí que recórrer respecte a l'eficàcia²³. Un aspecte important és que ja hem arribat a la conclusió no només científica, sinó econòmica, que els fàrmacs d'abastimentindròmic no ens portaran més lluny. La indústria ja accepta que per descobrir noves molècules amb autèntic valor afegit sobre el que ja hi ha, que és un mercat majoritàriament genèric, ha d'estratificar: les indicacions que es persegueixen actualment ja no son les inespecífiques com depressió major, o trastorn d'ansietat generalitzada, o esquizofrènia a seques; ara s'investiga la depressió resistent, o acompanyada d'anhedònia, o la disfunció neurocognitiva associada a l'esquizofrènia. Alguns fàrmacs ja busquen la indicació en subpoblacions, dins d'un trastorn concret, amb determinats

polimorfismes genètics o amb un risc genètic (*polygenic risk score*, o PRS) elevat.

La psiquiatria de precisió, amb la seva complexitat²⁴, ve de la mà d'una altra psiquiatria que és la seva germana: la psiquiatria tecnològica²⁵. El terciarisme és ja una realitat en salut mental²⁶, i les tècniques de neuroestimulació²⁷ s'aniran generalitzant a mesura que es facin menys invasives i més barates, i en funció dels avenços en neuroimatge que permetran identificar, com ja està ocorrent, circuits disfuncionals (la xarxa neuronal per defecte, per exemple), que constituïran dianes terapèutiques. Algunes tecnologies de baix cost, com les aplicacions dels telèfons intel·ligents, ja s'estan comercialitzant en l'àmbit de la salut mental. Aviat s'acabarà la imatge típica del consultori de psiquiatria consistent en una taula i quatre cadires; els professionals que no abracin la creixent tecnificació de la psiquiatria es quedaran enrere respecte als seus companys.

Em faria molta il·lusió poder treballar, un dia no llunyà, amb eines que em permetin encertar a la primera el tractament d'un pacient. A dia d'avui, és cert que la sensibilitat i especificitat dels biomarcadors disponibles (genètics, bioquímics, electrofisiològics, d'imatge o simplement clínics) és insuficient. Però ens anem acostant. La *Food and Drug Administration* (FDA) ja ha aprovat el primer sistema de diagnòstic electrofisiològic del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat, i el projecte europeu d'*EIT-Health* EDIT-B ja ha donat fruits en forma d'un kit epigenètic que permet distingir la depressió bipolar de la unipolar amb alta sensibilitat i especificitat²⁸. Els projectes internacionals PSY-PGX i PSYCH-STRATA aspiren a associar polimorfismes genètics a resposta farmacològica i a intensitat de tractament²⁹. Realment assistim a una autèntica eclosió de petites companyies d'emprenedors (*start-ups*) que investiguen formes de validar el diagnòstic i predir el millor tractament per als malalts mentals, tant farmacològic com neuromodulador o, fins i tot, psicoterapèutic³⁰. Són temps excitants (figura 2).

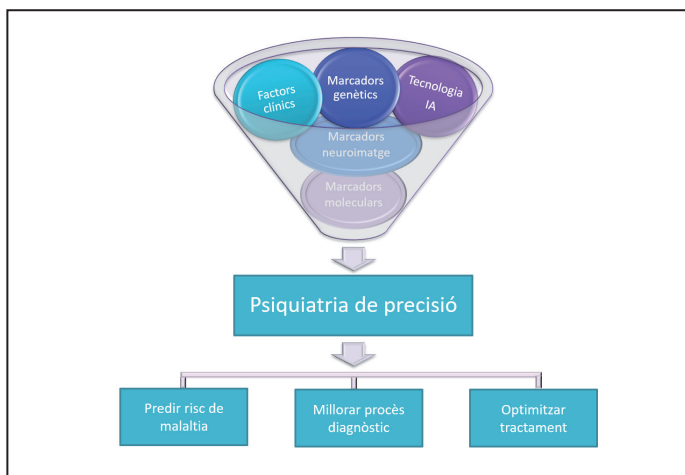


Figura 2. La psiquiatria de precisió i els seus objectius

Epileg

Durant dècades la Psiquiatria només podia observar els pacients i descriure els seus símptomes, intentant definir una semiologia que es va definir com “psicopatologia”. La psicopatologia clàssica intentava definir observacions clíniques arquetípiques per identificar patrons que permetessin proposar un diagnòstic i, en últim terme, un tractament. Amb l’aparició dels psicofàrmacs es va comprovar que aquests tractaven dimensions simptomàtiques que eren transversals a les entitats diagnòstiques. Les successives versions de les classificacions dels trastorns mentals van permetre refinar la fiabilitat dels diagnòstics sense fer grans progressos en la seva validesa i etiopatogènia. En el moment present, i gràcies als progressos en genètica, òmiques, neuroimatge, biomarcadors perifèrics, digitalització i intel·ligència artificial, hem assolit un punt on podem començar a parlar de “Psiquiatria de Precisió”. Aquesta nova Psiquiatria tot just comença a aplicar-se en recerca, però suposa un canvi de paradigma emergent també a la pràctica clínica. La nova psicopatologia ja no parla només de com son els deliris, per exemple, si no de canvis en la circuiteria cerebral, en

l'activació de xarxes neuronals, i en patrons de conducta mesurats amb eines objectives. És un canvi revolucionari derivat del progrés tecnològic i de la comprensió del funcionament del cervell humà, que comportarà canvis en l'exercici de la professió. El repte serà mantenir els reptes ètics, l'accessibilitat, l'equitat, i el component humanístic de la meravellosa feina d'atendre persones amb trastorns mentals, i retornar-los la llibertat a través de tractaments més efectius i personalitzats.

Bibliografia

1. Vieta E. La medicina personalizada aplicada a la salud mental: la psiquiatría de precisión [Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015 Jul-Sep;8(3):117-8.
2. Köhne ACJ, van Os J. Precision psychiatry: promise for the future or rehash of a fossilised foundation? *Psychol Med*. 2021 Jul;51(9):1409-1411.
3. Vieta E. Lectio d'Investidura com a Doctor 'Honoris Causa'. Universitat de València, 17 de juny de 2016. https://www.uv.es/rectorat/discursos/honoris/vieta/Lectio_Eduard_Vieta.pdf
4. Hidalgo-Mazzei D, Reinares M, Mateu A, Nikolova VL, Bonnín CDM, Samalin L, García-Estela A, Pérez-Solá V, Young AH, Strejilevich S, Vieta E, Colom F. OpenSIMPLE: A real-world implementation feasibility study of a smartphone-based psychoeducation programme for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:436-445.
5. Anmella G, Mas A, Sanabra M, Valenzuela-Pascual C, Valentí M, Pacchiarotti I, Benabarre A, Grande I, De Prisco M, Oliva V, Fico G, Giménez-Palomo A, Bastidas A, Agasi I, Young AH, Garriga M, Corponi F, Li BM, de Looft P, Vieta E, Hidalgo-Mazzei D. Electrodermal activity in bipolar disorder: Differences between mood episodes and clinical remission using a wearable device in a real-world clinical setting. *J Affect Disord*. 2024 Jan 15;345:43-50.
6. Li C, Fleck JS, Martins-Costa C, Burkard TR, Themann J, Stuempflen M, Peer AM, Vertesy Á, Littleboy JB, Esk C, Elling U, Kasprian G, Corsini NS, Treutlein B, Knoblich JA. Single-cell brain organoid screening identifies developmental defects in autism. *Nature*. 2023 Sep;621(7978):373-380.
7. Palau P, Solanes A, Madre M, Saez-Francas N, Sarró S, Moro N, Verdolini N, Sanchez M, Alonso-Lana S, Amann BL, Romaguera A, Martin-Subero M, Fortea L, Fuentes-Claramonte P, García-

- León MA, Munuera J, Canales-Rodríguez EJ, Fernández-Corcuera P, Brambilla P, Vieta E, Pomarol-Clotet E, Radua J. Improved estimation of the risk of manic relapse by combining clinical and brain scan data. *Span J Psychiatry Ment Health*. 2023 Oct-Dec;16(4):235-243.
8. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande I. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 8;4:18008.
 9. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):58-66.
 10. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1561-1572.
 11. Kirby T. Eduard Vieta: unravelling bipolar disorder's mysteries. *Lancet Psychiatry*. 2015 Apr;2(4):299.
 12. Arango C, Vieta E. CIBERSAM: A change in the paradigm of mental Health research in Spain. *Span J Psychiatry Ment Health* 2024, en premsa.
 13. Solmi M, De Toffol M, Kim JY, Choi MJ, Stubbs B, Thompson T, Firth J, Miola A, Croatto G, Baggio F, Michelon S, Ballan L, Gerdle B, Monaco F, Simonato P, Scocco P, Ricca V, Castellini G, Fornaro M, Murru A, Vieta E, Fusar-Poli P, Barbui C, Ioannidis JPA, Carvalho AF, Radua J, Correll CU, Cortese S, Murray RM, Castle D, Shin JJ, Dragioti E. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2023 Aug 30;382:e072348.
 14. Verdolini N, Vieta E. Resilience, prevention and positive psychiatry. *Acta Psychiatr Scand*. 2021 Apr;143(4):281-283.
 15. Vieta E, Berk M. Early intervention comes late. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Jun;59:1-3.
 16. Vieta E. Tough times never last too long: the future of psychopharmacology. *World Psychiatry*. 2023 Feb;22(1):84-85.

17. Radua J, De Prisco M, Oliva V, Fico G, Massazza A, Vieta E, Fusar-Poli P. Impact of climate-change related exposures on mental health outcomes: an umbrella review of the global evidence. *World Psychiatry*, en premsa.
18. Fusar-Poli P, Manchia M, Koutsouleris N, Leslie D, Woopen C, Calkins ME, Dunn M, Tourneau CL, Mannikko M, Mollema T, Oliver D, Rietschel M, Reininghaus EZ, Squassina A, Valmaggia L, Kessing LV, Vieta E, Correll CU, Arango C, Andreassen OA; PSMD EBRA cluster (annex 1). Ethical considerations for precision psychiatry: A roadmap for research and clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Oct;63:17-34.
19. Freedman R, Lewis DA, Michels R, Pine DS, Schultz SK, Tamminga CA, Gabbard GO, Gau SS, Javitt DC, Oquendo MA, Shrout PE, Vieta E, Yager J. The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *Am J Psychiatry*. 2013; 170: 1-5.
20. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull*. 2007; 33: 886-892.
21. Schumann G, Binder EB, Holte A, de Kloet ER, Oedegaard KJ, Robbins TW, Walker-Tilley TR, Bitter I, Brown VJ, Buitelaar J, Ciccocioppo R, Cools R, Escera C, Fleischhacker W, Flor H, Frith CD, Heinz A, Johnsen E, Kirschbaum C, Klingberg T, Lesch KP, Lewis S, Maier W, Mann K, Martinot JL, Meyer-Lindenberg A, Müller CP, Müller WE, Nutt DJ, Persico A, Perugi G, Pessiglione M, Preuss UW, Roiser JP, Rossini PM, Rybakowski JK, Sandi C, Stephan KE, Undurraga J, Vieta E, van der Wee N, Wykes T, Haro JM, Wittchen HU. Stratified medicine for mental disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24: 5-50.
22. Salagre E, Vieta E. Precision psychiatry: The ultimate goal of neuroscience applied to mental Health. *Neuroscience Applied* 2022: 100103.
23. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, Bobes J, Baca-García E, Vieta E, Olivares JM, Rodríguez-Jimenez R, Villagrán JM, Gascón J, Cañete-Crespillo

- J, Solé M, Saiz PA, Ibáñez Á, de Diego-Adeliño J; AB-GEN Collaborative Group; Menchón JM. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2017 Jul 14;17(1):250.
24. Salagre E, Vieta E. Precision psychiatry: Complex problems require complex solutions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021 Nov;52:94-95.
 25. Vieta E. The bipolar maze: a roadmap through translational psychopathology. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 129: 323-327.
 26. Vieta E. Terciarismo en psiquiatría: El Programa de Trastornos Bipolares del Clínic de Barcelona. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011; 4: 1-4.
 27. Hsu CW, Chou PH, Brunoni AR, Hung KC, Tseng PT, Liang CS, Carvalho AF, Vieta E, Tu YK, Lin PY, Chu CS, Hsu TW, Chen YB, Li CT. Comparing different non- invasive brain stimulation interventions for bipolar depression treatment: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2024 Jan;156:105483.
 28. Salvatat N, Checa-Robles FJ, Patel V, Cayzac C, Dubuc B, Chimienti F, Abraham JD, Dupré P, Vetter D, Méreuze S, Lang JP, Kupfer DJ, Courtet P, Weissmann D. A game changer for bipolar disorder diagnosis using RNA editing-based biomarkers. *Transl Psychiatry*. 2022 May 4;12(1):182.
 29. Pelgrim TAD, Philipsen A, Young AH, Juruena M, Jimenez E, Vieta E, Jukić M, Van der Eycken E, Heilbronner U, Moldovan R, Kas MJH, Jagesar RR, Nöthen MM, Hoffmann P, Shomron N, Kilarski LL, van Amelsvoort T, Campforts B, The Psy-PGx Consortium, van Westrhenen R. A New Intervention for Implementation of Pharmacogenetics in Psychiatry: A Description of the PSY-PGx Clinical Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jan 23;17(2):151.
 30. Martinez-Aran A, Vieta E. Precision psychotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Feb;55:20-21.

Discurs de resposta llegit per l'Acadèmic electe

DR. JOSEP TABERNERO I CATURLA

Excel·lentíssim Senyor President

Distingides autoritats

Molt Il·lustres Senyores Acadèmiques i Senyors Acadèmics

Senyores i Senyors

És per a mi un honor que la Junta Directiva de la nostra Corporació m'hagi encarregat que en nom de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, doni la benvinguda oficial al Professor i Doctor Eduard Vieta i Pascual com a nou membre de la nostra institució.

Conec al Dr. Vieta de fa anys, vam ser companys de promoció i més enllà dels interessos comuns per desenvolupar una medicina de excel·lència, innovadora, i propera al malalt, i més recentment, de precisió, que té les necessitats del pacient en el centre de totes les nostres actuacions, ens uneix una llarga amistat per la que em sento profundament afortunat.

A nivell molt personal, haig de reconèixer que tots els companys de la promoció vàrem tenir molta sort de poder tenir l'amic Eduard en la promoció. Els hi explicaré una anècdota. L'Eduard, sabia des de el moment que va començar la carrera de Medicina que volia ser Psiquiatra. Jo no sabia el que volia ser, però segur que no

volia ser Psiquiatra. No per cap motiu en concret d'aversi, però sí pel fet que la dimensió de les malalties psiquiàtriques era tan ampla, en part tancada, i si em permeten l'expressió, una mica fosca, especialment amb una visió en aquells temps molt conductual i psicoanalista. Quan vàrem tenir l'assignatura de Psiquiatria, a cinquè curs de Medicina, impartida pel Professor Àngel Martínez-Pina, de seguida vàrem veure que el contingut tenia un contingut molt conductual i psicoanalític, i molt poc biològic i bioquímic, molt al contrari de la majoria d'assignatures de patologia mèdica que s'impartien en aquell curs de medicina. Molts dels estudiants, i per suposat jo mateix, vàrem tenir molta por per poder entendre els coneixements d'unes patologies, les patologies psiquiàtriques, amb uns fonaments molts diferents al de les altres patologies, i ens vàrem quedar un pel commocionats per com poder afrontar aquesta situació. Doncs, l'Eduard ens ho va fer molt fàcil. Es va encarregar de la comissió d'apunts de l'assignatura, i va pactar amb el Professor Martínez-Pina que es revisés els apunts que ell prenia i editava, però amb un enfoc molt més modern complementant els aspectes més teòrics conductuals i psicoanalítics de la Psiquiatria amb un enfoc molt més racional, analític i incipient biològic. Gràcies a l'amic Eduard, molts de nosaltres vàrem aprovar l'assignatura i en molts casos amb molt bona nota.

Entrant en el tema de la dissertació del Dr. Vieta, l'adveniment de la Psiquiatria de Precisió¹, jo com ell, he tingut la gran sort de ser testimoni privilegiat, en tots aquests anys de professió, de com ha avançat la pràctica mèdica, gràcies a tres factors determinants, la innovació, la recerca translacional i el desenvolupament de la medicina de precisió, en el meu cas l'oncologia de precisió². La investigació de les malalties neoplàsiques, va tenir un gir de 180° quan es van establir els consorcis per l'estudi del genoma humà, en la línia germinal, i immediatament després, l'estudi del genoma somàtic en les malalties neoplàsiques més freqüents³. Això va permetre identificar les alteracions genètiques que conduïen a la patogènesi de cada tipus de càncer, a poder caracteritzar biològicament la malaltia i definir subtipus de malalties dins de malalties més freqüents, com

el càncer de mama, el càncer de colon⁴ i el càncer de pulmó, entre d'altres, i a entendre les vulnerabilitats que les cèl·lules malignes tenien en base a aquestes alteracions genètiques, fet que va donar lloc a l'aparició d'un arsenal terapèutic, i que encara continua, de tractaments dirigits a aquestes alteracions que caracteritzen a les cèl·lules malignes i al microambient que les permet créixer⁵. Tot això ha estat molt ben definit en una sèrie d'articles que descriuen els *Hallmarks of Cancer*, o trets distintius del càncer⁶. Posteriorment aquest avenços científics s'han expandit a altres àrees com la immunoteràpia, manipulant i activant el defallit sistema immune que permet fer créixer i progressar a les cèl·lules malignes, o com la biòpsia líquida⁷⁻⁸, que ens permet caracteritzar molecularment la malaltia d'una forma dinàmica i continua en el temps, entendre millor els mecanismes de sensibilitat i de resistència als tractaments i, en un futur no molt llunyà, permetrà el diagnòstic precoç de la malaltia, molt abans de que doni símptomes o tingui alteracions en les proves d'imatge. Tot això i més, ha fet que aquesta malaltia, el càncer, ja no sigui sinònim de malaltia sempre desfavorable sinó que en la majoria de casos aconseguim que els pacients sobrevisquin a ella.

Jo tenia clar, quan vaig triar l'especialitat d'Oncologia Mèdica, igual que segurament li va succeir a l'Eduard amb la Psiquiatria, que viuria grans avenços que canviarien radicalment la forma en la que fèiem medicina i que això tindria un impacte en la millora de la supervivència i de la qualitat de vida de les persones amb càncer. I no m'equivocava. La supervivència en Oncologia, gràcies als avenços en recerca que s'han produït en les últimes tres dècades, ha passat d'un 30% quan vaig començar l'especialització al 60% actual de mitjana, sempre depenent del tipus de tumor i de les seves característiques.

Abans tractàvem els pacients en funció del càncer que tenien sense tenir en compte res més, com en Psiquiatria que es tenia en compte l'òrgan principal que és el cervell o el tipus de patologia a grans trets, però gràcies a la recerca i, en part, també a dosis de sort i a la feina de molts equips a tot el mon, vam començar a analitzar el

per què determinades estratègies terapèutiques funcionaven per uns pacients i per d'altres no i aquí va començar la cursa per conèixer millor la biologia de les malalties, que ens ha portat fins on estem ara, en l'era de la medicina de precisió. Crec fermament que els paral·lelismes entre l'Oncologia actual i el moment que està vivint la Psiquiatria són evidents -temps excitants ha comentat el Dr. Vieta en el seu discurs- i ho podem recollir en algunes de les paraules que l'Eduard ha utilitzat per definir la Psiquiatria actual i del futur: innovadora, preventiva, participativa (els pacients i les seves famílies han de tenir el protagonisme en la presa de decisions) i eficient. Tal i com passa amb els pacients oncològics, el repte d'atendre la creixent demanda en malalties tan prevalents, la incidència de les quals continuarà augmentant exponencialment en els propers anys, és complex, especialment si manquen recursos, i d'aquí la importància de buscar fórmules que ens permetin afrontar amb garanties aquest repte com la col·laboració públic-privada, especialment en l'àmbit de la recerca.

Tal i com ha comentat el Dr. Vieta en el seu discurs, ens queda molt camí en la implementació completa de la medicina de precisió, entès com el diagnòstic individualitzat i tractament individualitzat per cada persona malalta i en cada moment de l'evolució de la malaltia, sigui una realitat establerta en la clínica, sinó que és més aviat una aspiració que creiem que serà la pràctica habitual en la medicina del futur, però de ben segur que tant l'Oncologia com la Psiquiatria es posicionen davant de moltes altres especialitats. Tot seguit intentaré desgranar els motius d'aquesta argumentació que crec que tenen molts paral·lelismes amb cap a on avança la Psiquiatria que defensa el Dr. Eduard Vieta.

En les darreres dècades hem assistit a un canvi de paradigma en el tractament del càncer, que ha passat de tractar la malaltia en funció de l'òrgan del cos en el que es detectava a tractar les persones en funció de les característiques moleculars del tumor i del moment evolutiu de la malaltia. És el que es coneix com a Oncologia de Precisió i ja és una realitat a molts hospitals de tot el món. El mateix Dr. Vieta és considerat, com ha explicat abans, la primera persona

que en un article publicat ja es referia a medicina de precisió aplicada a la Psiquiatria. Per optimitzar-ne l'eficàcia, els tractaments s'han d'adaptar d'un pacient a un altre, ja que cada tumor es comporta de manera diferent, fins i tot en pacients amb el mateix tipus de tumor. La biologia del tumor, l'estadi del mateix, el microambient tumoral i l'estat funcional de cada pacient són factors vitals per a una avaluació clínica correcta, i també per alinear el tractament amb la investigació de laboratori. En aquest sentit, l'aplicació de la medicina de precisió requereix triar l'estratègia de tractament òptima per a cada pacient i utilitzar-la en el moment adequat de l'evolució de la malaltia, per tant, per a un tractament òptim cal tenir en compte diferents aspectes del tumor i de la persona que són cabdals.

Aquesta nova era de la medicina de precisió ens ofereix una visió esperançadora sobre la possibilitat d'individualitzar els tractaments i de garantir que cada pacient tingui accés a una teràpia més eficaç. Tot i això, el cert és que el camí per aconseguir una implantació generalitzada d'aquest tipus de medicina personalitzada no està exempt de reptes que cal superar. D'una banda, ens enfrontem a reptes científics associats a la necessitat de descobrir noves dianes terapèutiques, validar biomarcadors que identifiquin quins pacients es beneficien de quins tractaments i dissenyar fàrmacs més selectius i eficaços. D'altra banda, hi ha reptes a nivell assistencial per fer arribar aquests tractaments als pacients en assaigs clínics, controlar-ne millor els efectes secundaris i aplicar tecnologies d'anàlisi molecular per abordar l'heterogeneïtat de les malalties que limita l'eficàcia dels tractaments.

En el cas concret de la implementació de l'oncologia de precisió, l'obtenció de perfils genòmics detallats de cada tumor actualment sembla el pas més senzill. Els avenços en les tecnologies de seqüenciació han permès incorporar les proves genòmiques a la pràctica clínica habitual. En aquest sentit, un exemple recent ha revolucionat el tractament del càncer de mama causat per l'amplificació de l'oncogen HER2. Gràcies a la disponibilitat de fàrmacs de nova generació dirigits contra HER2, una dona diagnosticada de càncer de mama metastàtic classificat com a HER2-positiu pot esperar ara una

supervivència mitjana de més 5 anys, davant dels 20 mesos previs a l'aparició d'aquestes teràpies. Les teràpies seleccionades segons el perfil genòmic del tumor han validat el concepte de medicina de precisió que actualment s'utilitza a tot el món per guiar el tractament de pacients amb tumors com el melanoma, certs sarcomes i càncers de pulmó, mama, ovari i colon, entre d'altres. Un altre dels reptes a què ens enfrontem en investigació és ampliar la medicina de precisió perquè pugui beneficiar un nombre més gran de pacients. Per això és necessari aprofundir en l'anàlisi i la caracterització molecular de les malalties per als que actualment no hi ha teràpies dirigides, i desenvolupar nous fàrmacs que bloquegin de manera eficaç i específica l'acció d'aquestes alteracions. Només així podrem portar la medicina de precisió a un nombre més gran de pacients que, avui dia, continuen sent tractats amb tractaments inespecífics i, en molts casos, ineficaços.

Els biomarcadors predictius i farmacodinàmics desenvolupats i validats juntament amb nous fàrmacs informen sobre l'eficàcia, la dosi recomanada i la toxicitat del tractaments i milloren la selecció de pacients. Actualment, els tractaments guiats per biomarcadors es limiten al 25-30% dels pacients amb càncer avançat. Tot i això, hi ha un gran nombre de dianes genòmiques prometedores (RET, ALK, ROS, EGFR, NRG1, MET, PIK3CA, KRAS i BRAF, entre d'altres) que s'estan investigant en diversos tipus de tumors amb la perspectiva d'identificar biomarcadors que guiïn la introducció de noves teràpies dirigides. No obstant això, a diferència dels tumors caracteritzats per la presència d'alteracions genòmiques comunes (mutacions de KRAS en càncer de pàncrees, de colon i de pulmó, o de BRAF en el melanoma i el càncer de colon, i EGFR en el càncer de pulmó), moltes d'aquestes dianes són infreqüents en un gran nombre de tumors, cosa que implica la necessitat d'estudiar el perfil molecular individual de cada tipus tumoral, amb la conseqüent inversió de temps i recursos. En aquest sentit, dues de les principals dificultats amb què ens trobem a l'hora d'establir teràpies dirigides són, precisament, la gestió de l'heterogeneïtat dels tumors i les seves resistències, i les grans diferències existents a Europa quant

a regulació, finançament públic i infraestructures de laboratori necessàries per implementar proves de biomarcadors als sistemes públics de salut.

Els assaigs clínics innovadors, com ara els assaigs ‘cistella’, ens ofereixen una plataforma per avaluar l’eficàcia dels tractaments en funció del perfil molecular dels tumors. Això ha suposat una revolució en l’oncologia clínica, ajudant a optimitzar els règims de tractament en subgrups de pacients, augmentant la participació de pacients afectats de tumors poc freqüents als assaigs clínics i accelerant la identificació de biomarcadors que aparellin el perfil molecular tumoral de cada pacient amb el tractament més eficaç. A més, la integració de les dades del món real (*Real World Data*) i els resultats comunicats pels pacients (*Patient Reported Outcomes*), gràcies a l’adveniment de les tecnologies digitals que apuntava el Dr. Vieta, ens permet realitzar avaluacions més precises de l’eficàcia dels tractaments en la població general de malalts, i no només en els que poden participar en els estudis clínics. Aquests estudis canvien l’enfocament dels assaigs clínics centrats en el fàrmac a un disseny centrat en el pacient, i representen una oportunitat per abordar la diversitat de pacients i accelerar la implementació clínica de nous fàrmacs. Des d’aquest punt de vista, la participació de Comitès Moleculars de Tumors formats per professionals de diverses disciplines és clau per interpretar les dades genòmiques i orientar les decisions terapèutiques.

La col·laboració entre centres per compartir coneixements, desenvolupar projectes conjunts i facilitar l’accés a més dades de pacients és clau en l’estratègia d’accelerar la implantació de la medicina de precisió. El Dr. Vieta ja ho apunta amb els conceptes de coneixement global i treball en xarxa. Les eines d’intel·ligència artificial i la millora de les metodologies d’intercanvi i d’anàlisi de dades maximitzaran el potencial de la informació clínica i molecular dels pacients per ampliar les possibilitats de la medicina personalitzada a nivell global.

En definitiva, és essencial adoptar un enfocament translacional en què investigadors bàsics i clínics treballin colze a colze per entendre les preguntes que encara ens donen les diferents malalties i malalts, donar resposta a les mateixes, comprendre les necessitats de cada pacient i oferir-li un tractament personalitzat.

Gràcies als avenços que hem aconseguit en el nostre coneixement de la biologia del càncer i la tecnologia de què disposem actualment, tenim les eines per continuar avançant per aquest camí. Avui en dia, l'oncologia de precisió és una realitat per a alguns pacients. La nostra visió és ampliar aquesta realitat i proporcionar majors taxes de supervivència i una millor qualitat de vida a la gran majoria dels pacients amb càncer, sinó a tots. Cal recordar que malalties tan prevalents com el càncer, encara causa a tot el món més de 9,5 milions de morts cada any i darrera de cada cas hi ha persones, famílies, somnis truncats, històries sense final i esperances que s'esvaeixen i darrera de cada persona hi ha molts professionals que no defalliran fins que aconseguim que el càncer sigui, si no una malaltia amb cura, una malaltia crònica amb un enfocament personalitzat per a cada pacient.

Per anar cloent aquest discurs de resposta, i després d'escollar al Dr. Eduard Vieta, vull compartir amb tots vostès, si se'm permet des de el meu limitat coneixement, com m'imagino que serà la Psiquiatria de precisió del futur, una especialitat en la que seguiran primant les observacions clíniques fruit de l'escolta activa del pacient, però basades en biomarcadors objectius fruit d'un millor coneixement de les bases fisiopatològiques dels trastorns psiquiàtrics i del funcionament del cervell humà, una medicina en la que es podran estratificar les diferents malalties mentals i establir categories diagnòstiques que permetran afinar el tractament, una medicina en que gràcies als progressos en genètica, altres òmiques, neuroimatge, biomarcadors perifèrics, digitalització i intel·ligència artificial, els especialistes seran capaços de donar el millor tractament en cada cas, minimitzant el prova-error habitual dels inicis de l'especialitat. Tot això, juntament amb una participació més activa dels i les pacients com a protagonistes de la seva malaltia, permetrà avançar

cap a una Psiquiatria de precisió i personalitzada en la que els grans beneficiaris seran els i les que pateixen una malaltia mental.

Finalment vull acabar dient que compartim amb el Dr. Eduard Vieta la devoció pels pacients, que és la que ens va fer emprendre aquest camí. Ells i elles són els que han guiat sempre la nostra feina i als qui intentem donar resposta sempre a la consulta, malgrat de vegades no sigui la que ens agradaria donar. Perquè no hi ha res pitjor que mirar als ulls d'un pacient al que acabes de dir-li que has esgotat tots els tractaments possibles pel control de la seva malaltia, això si amb la única consolació que mai deixarem d'estar al seu costat. La medicina de precisió sorgeix fruit d'aquesta incapacitat per donar resposta a les necessitats de molts pacients i és la inquietud que impulsa a desenvolupar una medicina més centrada en la persona i en la seva malaltia, perquè cada cas és diferent i ha de poder ser tractat de forma individualitzada. Per tant, coincidim plenament en el plantejament que el camí en la medicina del futur, independentment de l'especialitat, i de forma molt particular a la Psiquiatria on la demanda dels pacients és cada vegada creixent, passa per la medicina de precisió, en tractar a la persona, més enllà de la malaltia.

Abans d'acabar, vull remarcar algunes dades biomètriques del Dr. Eduard Vieta, que ell no seria capaç de fer per la seva humilitat, però que és de justícia fer-ho i que reflecteixen la seva capacitat d'innovar, investigar i transmetre aquest coneixement pel bé del millor tractament dels nostres pacients. El Dr. Vieta ha publicat més de 1,200 articles indexats, amb un total de més de 63,000 citacions i un índex H de 122.

Ha arribat el moment de cloure aquest parlament. Tots som conscients dels grans mereixements del Dr. Eduard Vieta per entrar a formar part d'aquesta corporació. Eduard, company i amic, un gust escoltar-te, seguir la teva obra i un privilegi per al país i per als pacients comptar amb investigadors com tu que tenen tan clar cap a on ha d'avançar la Psiquiatria del futur i que empenyen en aquesta direcció.

Excel·lentíssim Senyor President, us prego procediu a imposar al Dr. Eduard Vieta la medalla d'aquesta docta Corporació.

He dit.

Josep Tabernero i Caturla

Bibliografía

1. Vieta E. La medicina personalizada aplicada a la salud mental: la psiquiatría de precisión [Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015 Jul-Sep;8(3):117-8.
2. Tabernero J. Handbook of Targeted Therapies and Precision Oncology. ESMO Press, Switzerland, 2022.
3. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell*. 2017; Volume 168, Issue 4, P584-599
4. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Feb;17(2):79-92. Review. Epub 2017 Jan 4.
5. Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision Medicine. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jul;72(4):372-401. Epub 2022 Apr 26.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
7. Vilar E, Tabernero J. Cancer: Pinprick diagnostics. *Nature*. 2012 Jun 27;486(7404):482-3.
8. Vivancos A, Tabernero J. Circulating tumor DNA as a novel prognostic indicator. *Nat Med*. 2022 Nov;28(11):2255-2256. doi: 10.1038/s41591-022-02068-8.