

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

## En este número

A22

### Perspectivas

#### Editoriales

- 1139 **Tratamientos farmacológicos para el trastorno límite de la personalidad**  
Mauricio Tohen
- 1142 **Empleo con apoyo a largo plazo: de la efectividad a la sostenibilidad**  
Benjamin G. Druss [Audio](#)
- 1145 **La otra cara del trastorno bipolar**  
Celso Arango
- 1148 **Dejar de fumar en hombres y mujeres**  
Alexandra S. Potter [Audio](#)

#### Comentario

- 1151 **La batería cognitiva de consenso MATRICS: Lo que sabemos 6 años después**  
Michael F. Green, Josette G. Harris, y Keith H. Nuechterlein

#### Tratamiento en Psiquiatría

- 1155 **Embolia pulmonar en un paciente psiquiátrico**  
Amy Barnhorst y Glen L. Xiong [Audio](#) [Guías clínicas](#)

#### Perspectivas en Salud Mental Global

- 1158 **Síntomas somáticos sin explicación médica: Aspectos del diagnóstico y el tratamiento en el subcontinente indio**  
Sathya Prakash y Piyali Mandal

#### Imágenes en Psiquiatría

- 1160 **El hospital Trans-Allegheny Lunatic Asylum, antes y ahora**  
Thomas R. Blair

#### Resúmenes y Reseñas

- 1162 **Un enfoque desde la neurociencia translacional para la comprensión del desarrollo del trastorno de ansiedad social y su fisiopatología**  
Andrew S. Fox y Ned H. Kalin

## Nuevas Investigaciones

### Artículos

- 1174 **Comparación de dosis bajas y moderadas de quetiapina de liberación prolongada en el trastorno límite de la personalidad: Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo**  
Donald W. Black, Mary C. Zanarini, Ann Romine, Martha Shaw, Jeff Allen, y S. Charles Schulz  
[Audio](#) [Guías clínicas](#) [Editorial](#) [Video](#)
- 1183 **Efectividad a largo plazo del empleo con apoyo: Seguimiento de 5 años de un ensayo aleatorizado controlado**  
Holger Hoffmann, Dorothea Jäckel, Sibylle Glauser, Kim T. Mueser, y Zeno Kupper [Audio](#) [EMC](#) [Editorial](#)
- 1191 **Mejora del funcionamiento neurocognitivo y el temperamento positivo en gemelos discordantes para trastorno bipolar**  
Rachel G. Higier, Amy M. Jimenez, Christina M. Hultman, Jacqueline Borg, Cristina Roman, Isabelle Kizling, Henrik Larsson, y Tyrone D. Cannon [Audio](#) [Editorial](#) [Video](#)
- 1199 **Tratamiento de combinación con vareniclina y bupropión en un paradigma adaptativo para dejar de fumar**  
Jed E. Rose y Frédérique M. Behm  
[Audio](#) [Guías clínicas](#) [EMC](#) [Editorial](#)
- 1206 **Recurrencia familiar del trastorno del espectro autista: Evaluación de las contribuciones genéticas y ambientales**  
Neil Risch, Thomas J. Hoffmann, Meredith Anderson, Lisa A. Croen, Judith K. Grether, y Gayle C. Windham [Audio](#) [EMC](#)
- 1214 **Asociación de variantes genéticas del sistema renina-angiotensina con la pérdida de volumen del hipocampo y el deterioro cognitivo acelerados en la edad avanzada**  
Anthony S. Zannas, Douglas R. McQuoid, Martha E. Payne, James R. MacFall, Allison Ashley-Koch, David C. Steffens, Guy G. Potter, y Warren D. Taylor

## Comunicados y Actualizaciones

### Cartas al Editor

- 1222 El impacto del manejo de benzodiazepinas en la evaluación doble ciega aleatorizada de *D*-clicloserina o alprazolam combinados con terapia de exposición a la realidad virtual  
Posibles efectos negativos del aprendizaje por extinción en los resultados terapéuticos en pacientes que reciben terapia de exposición
- 1224 [Correction]

### Reseñas Bibliográficas

- 1225 The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry, Sixth Edition [Manual de Psiquiatría de American Psychiatric Publishing]  
Mental Health and Deafness [Salud mental y sordera]  
Madness and Memory: The Discovery of Prions—A New Biological Principle of Disease [Locura y memoria: El descubrimiento de los priones—Un nuevo principio biológico de enfermedad]  
American Psychosis: How the Federal Government Destroyed the Mental Illness Treatment System [Psicosis estadounidense: Cómo el gobierno federal destruyó el sistema de tratamiento de las enfermedades mentales]
- 1228 Libros Recibidos

## Otros Temas de Interés

- 1229 Educación Médica Continuada
- A14 Directivos de la American Psychiatric Association
- A16 Calendario
- A19 Contenidos del *British Journal of Psychiatry*
- A20 Contenidos del *Shanghai Archives of Psychiatry*

## Cubierta

[Five-year outcomes of a supported employment program for persons with severe mental illness were tracked by Hoffmann et al. (p. 1183). Cover image is *The Tailor's Workshop* by Quiringh van Brekelenkam, 1661 (oil on panel; source: Rijksmuseum, Amsterdam).]



### Audio

artículo en AJP Audio: archivo .mp3 descargable de [ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)

### Guías clínicas

este artículo ofrece guías clínicas (ver página "En este Número" o al final del artículo)

### EMC

existe un curso en línea que cubre los contenidos de este artículo para los suscriptores del programa de cursos de EMC del AJP

### Editorial

este artículo se discute en uno de los editoriales de este número

La Tabla de Contenidos de Este Número Está Disponible en Español  
(This issue's Table of Contents is available in Spanish)

Presented in collaboration with the Office of Global Health, Rutgers-Robert Wood Johnson Medical School

Translation courtesy of

Sergi Casals, M.A.

Garuna, Medellín, Colombia ([www.garunaeditors.com](http://www.garunaeditors.com))

Carlos Lopez Jaramillo, M.D.

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Javier I. Escobar, M.D., M.Sc.

Rutgers-Robert Wood Johnson Medical School

Consulte *The American Journal of Psychiatry* en línea en [ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)

**NEW**

Also Included: Translations of selected abstracts!  
(Support for this effort provided by AstraZeneca-Colombia.)

### Un enfoque desde la neurociencia translacional para la comprensión del desarrollo del trastorno de ansiedad social y su fisiopatología

Andrew S. Fox, Ph.D.  
Ned H. Kalin, M.D.

Esta reseña agrupa investigaciones recientes de estudios moleculares, de circuitos neuronales, de modelos animales y humanos, para ayudar a entender los mecanismos de neurodesarrollo subyacentes al trastorno de ansiedad social. El trastorno de ansiedad social es común y debilitante y a menudo precede a una mayor psicopatología. Numerosos estudios han demostrado que los niños de corta edad con un comportamiento extremadamente inhibido y de temperamento ansioso tienen un riesgo

considerable de desarrollar el trastorno de ansiedad social. En trabajos recientes en humanos y en primates no humanos se ha identificado una red cerebral distribuida que subyace la ansiedad en la etapa inicial de la vida y que comprende el núcleo central de la amígdala, el hipocampo anterior y la corteza orbitofrontal. Los estudios en primates no humanos han demostrado que las alteraciones en este circuito son como rasgos, en tanto que son estables a lo largo del tiempo y en varios contextos. En particular, los componentes de este circuito son influenciados de forma diferente por factores heredables y ambientales, y en estudios de lesiones específicas se

ha demostrado que varios componentes del circuito tienen un papel causal. Estudios moleculares en roedores y primates apuntan hacia procesos alterados del neurodesarrollo y neuroplásticos entre los componentes críticos del circuito neuronal de ansiedad disposicional en los primeros años de vida. La posibilidad de identificar un fenotipo de riesgo en los primeros años de vida, y de comprender la neurobiología del mismo, ofrece una oportunidad excepcional de conceptualizar nuevas estrategias de intervención preventivas con el fin de reducir el sufrimiento de los niños ansiosos y prevenir que desarrollen una psicopatología más severa.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:1162–1173)

## Artículos

### Comparación de dosis bajas y moderadas de quetiapina de liberación prolongada en el trastorno límite de la personalidad: Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Donald W. Black, M.D.  
Mary C. Zanarini, Ed.D.  
Ann Romine, R.N.  
Martha Shaw, B.A.  
Jeff Allen, Ph.D.  
S. Charles Schulz, M.D.

**Objetivo:** Los autores compararon la eficacia y la tolerabilidad de dosis bajas y moderadas de quetiapina de liberación prolongada en adultos con trastorno límite de la personalidad.

**Método:** Noventa y cinco participantes con trastorno límite de la personalidad según los criterios del DSM-IV fueron asignados aleatoriamente para recibir 150 mg de quetiapina/día (grupo de dosis baja; N=33), 300 mg de quetiapina/día (grupo de dosis moderada; N=33), o placebo (N=29). El puntaje total obtenido a lo largo del tiempo en la escala de

evaluación de Zanarini, aplicada por un clínico, se analizó en un modelo de efectos mixtos que daba cuenta del abandono informativo.

**Resultados:** Los participantes del grupo de quetiapina en dosis baja tuvieron una mejora significativa en la escala de Zanarini en comparación con los del grupo placebo. El tiempo de respuesta (definido como una reducción del 50% o más en el puntaje total de la escala de Zanarini) fue significativamente más corto tanto para el grupo de quetiapina en dosis baja (hazard ratio=2,4; p=0,007) como para el grupo de quetiapina de dosis moderada (hazard ratio=2,37; p=0,011) que para el grupo placebo. Entre los participantes que completaron el estudio, se consideró que el 82% del grupo de quetiapina en dosis baja “respondieron” a la medicación, comparado con el 74% del grupo de quetiapina en dosis moderada y el 48% del grupo

placebo. Los eventos adversos por causa del tratamiento incluyeron sedación, cambios en el apetito y boca seca. La tasa general de finalización del tratamiento doble ciego de 8 semanas fue del 67% (67% para el grupo de quetiapina en dosis baja, 58% para el grupo de quetiapina en dosis moderada, y 79% para el grupo placebo). Los participantes que experimentaron sedación fueron los que más probablemente podían abandonar el estudio.

**Conclusiones:** Los participantes tratados con 150 mg de quetiapina/día tuvieron una reducción significativa de la severidad de los síntomas del trastorno límite de la personalidad en comparación con los que recibieron placebo. Los eventos adversos fueron más probables en los participantes que tomaron 300mg de quetiapina/día.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:1174–1182)

## Efectividad a largo plazo del empleo con apoyo: Seguimiento de 5 años de un ensayo aleatorizado controlado

Holger Hoffmann, M.D.  
Dorothea Jäckel, M.A.  
Sybille Glauser, M.A.  
Kim T. Mueser, Ph.D.  
Zeno Kupper, Ph.D.

**Objetivo:** La colocación y el modelo de apoyo individuales han demostrado ser más efectivos que otros enfoques vocacionales para mejorar el trabajo competitivo a lo largo de 1-2 años en personas con enfermedad mental grave. Los autores evaluaron los efectos a largo plazo del modelo comparándolo con la rehabilitación vocacional tradicional durante 5 años.

**Método:** Con un ensayo aleatorizado controlado se compararon el empleo con apoyo y la rehabilitación vocacional tradicional en 100 personas desempleadas, con enfermedad mental grave. Se rastrearón el trabajo competitivo y las

hospitalizaciones durante 5 años y se realizaron entrevistas a los 2 y a los 5 años para evaluar las actitudes de recuperación y la calidad de vida. Un análisis de coste-beneficio comparó los costes del programa y del tratamiento total con los ingresos del empleo competitivo.

**Resultados:** Los efectos beneficiosos que el empleo con apoyo sobre el trabajo había tenido a los 2 años, se sostuvieron durante el periodo de seguimiento de 5 años. Los participantes en el empleo con apoyo tuvieron más probabilidades de conseguir trabajo competitivo que los del grupo de rehabilitación vocacional (65% comparado con 33%), trabajaron más horas y semanas, ganaron mejores salarios y permanecieron en su empleo por periodos más largos. La dependencia de los servicios de empleo con apoyo para retener el trabajo competitivo había disminuido a los 5 años con respecto a los 2 años, para los participantes en empleo con apoyo.

Los participantes también tuvieron un número significativamente inferior de probabilidades de ser hospitalizados, tuvieron menos hospitalizaciones psiquiátricas y pasaron menos días en el hospital. La rentabilidad social de la inversión fue mayor para los participantes en el empleo con apoyo, tanto si se calcula como la proporción entre los ingresos por el trabajo y los costos del programa vocacional, como entre los ingresos por el trabajo y los costos totales del programa vocacional y del tratamiento de salud mental.

**Conclusiones:** Los resultados demuestran que la mayor efectividad del empleo con apoyo para mejorar los resultados del trabajo competitivo se sostiene más allá de 2 años y sugieren que los programas de empleo con apoyo contribuyen a la disminución de hospitalizaciones y producen una mayor rentabilidad social.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:1183–1190)

## Mejora del funcionamiento neurocognitivo y el temperamento positivo en gemelos discordantes para trastorno bipolar

Rachel G. Higier, Ph.D.  
Amy M. Jimenez, Ph.D.  
Christina M. Hultman, Ph.D.  
Jacqueline Borg, Ph.D.  
Cristina Roman, B.A.  
Isabelle Kizling, M.Sc.  
Henrik Larsson, Ph.D.  
Tyrone D. Cannon, Ph.D.

**Objetivo:** A partir de evidencia que relaciona la creatividad y el trastorno bipolar, se ha propuesto un modelo en el que los factores que influyen sobre la propensión al trastorno bipolar confieren ciertos rasgos con efectos positivos sobre la aptitud reproductiva. Los autores probaron el método examinando rasgos clave que se sabe que están asociados con la aptitud evolutiva, específicamente el temperamento y la neurocognición, en individuos con propensión al trastorno bipolar. Se incluyeron casos índice de esquizofrenia y sus cogemelos como controles psiquiátricos.

**Método:** Se identificaron parejas de gemelos discordantes para trastorno bipolar y esquizofrenia y parejas de control a través del Registro Sueco de Gemelos. Los autores administraron una batería de pruebas neuropsicológicas y cuestionarios de temperamento a muestras de los casos índice bipolares, cogemelos de bipolares, casos índice de esquizofrenia, cogemelos de esquizofrénicos y controles. Se hicieron análisis de varianza de modelos mixtos multivariados para comparar los puntajes de temperamento y neurocognitivos de cada grupo.

**Resultados:** Los cogemelos de bipolares mostraron puntajes elevados en una escala de temperamento de “positividad” comparados con los controles y los casos índice bipolares, mientras que los casos índice bipolares obtuvieron puntajes más altos en una escala de “negatividad” en comparación con sus cogemelos y con los controles, entre los cuales no hubo diferencias. Adicionalmente, los cogemelos de bipolares mostraron

un mejor rendimiento comparado con los controles en las pruebas de fluidez y aprendizaje verbal, mientras que los casos índice bipolares mostraron decrementos en todas las áreas cognitivas. En contraste, los cogemelos de esquizofrénicos mostraron deficiencias atenuadas en positividad y en el funcionamiento neurocognitivo en general, en relación a sus contrapartes casos índice enfermos.

**Conclusiones:** Estos hallazgos sugieren que los niveles supra-normales de sociabilidad y funcionamiento verbal pueden estar asociados con la propensión al trastorno bipolar. Estos efectos fueron específicos para la propensión al trastorno bipolar y no estaban relacionados con la esquizofrenia. Dichos beneficios pueden ofrecer una explicación parcial de la persistencia de la enfermedad bipolar en la población.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:1191–1198)

## Tratamiento de combinación con vareniclina y bupropión en un paradigma adaptativo para dejar de fumar

Jed E. Rose, Ph.D.  
Frédérique M. Behm, C.R.A.

**Objetivo:** Los autores evaluaron la eficacia y la seguridad del tratamiento de combinación con vareniclina y bupropión de liberación sostenida para fumadores que tenían pocas probabilidades de alcanzar la abstinencia mediante el tratamiento con parches de nicotina, según los resultados obtenidos de una evaluación de la reducción inicial del hábito de fumar previa a la fecha en la que iban a dejar de fumar.

**Método:** En un ensayo aleatorizado, doble ciego, de tratamiento adaptativo con grupos paralelos, los autores identificaron a 222 fumadores de cigarrillos que no lograron mostrar una reducción de más del 50% de su hábito de fumar

después de una semana de tratamiento con parches de nicotina. Los fumadores fueron asignados aleatoriamente para recibir durante 12 semanas vareniclina más bupropión o vareniclina más placebo. La medida de resultado primaria fue la abstinencia continua de fumar en las semanas 8-11 después de la fecha que se había fijado en la que iban a dejar de fumar.

**Resultados:** Ambos tratamientos fueron bien tolerados. Los participantes que recibieron el tratamiento de combinación tuvieron una tasa de abstinencia significativamente más alta que los que recibieron vareniclina más placebo (39,8% comparado con 25,9%, odds ratio = 1,89; IC 95%=1,07-3,35). El tratamiento de combinación tuvo un efecto significativamente mayor en la tasa de abstinencia en los hombres fumadores (odds

ratio=4,26; IC 95%=1,73-10,49) que en las mujeres fumadoras (odds ratio=0,94; IC 95%=0,43-2,05). También se observó un efecto significativamente mayor en los fumadores altamente dependientes de la nicotina (odds ratio=3,51; IC 95%=1,64-7,51) que en los fumadores con niveles más bajos de dependencia (odds ratio=0,71; IC 95%=0,28-1,80).

**Conclusiones:** Para los fumadores que no mostraron una respuesta inicial suficientemente alta al tratamiento con parches de nicotina antes de dejar de fumar, se demostró que el tratamiento de combinación con vareniclina y bupropión es más eficaz que la vareniclina sola para los hombres fumadores y para los fumadores con un alto grado de dependencia de la nicotina.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:1199-1205)

## Recurrencia familiar del trastorno del espectro autista: Evaluación de las contribuciones genéticas y ambientales

Neil Risch, Ph.D.  
Thomas J. Hoffmann, Ph.D.  
Meredith Anderson, M.S.  
Lisa A. Croen, Ph.D.  
Judith K. Grether, Ph.D.  
Gayle C. Windham, Ph.D.

**Objetivo:** Este estudio se diseñó para examinar el patrón de recurrencia familiar del trastorno del espectro autista (TEA) en términos de contribuciones genéticas y ambientales relacionadas con el momento de nacimiento.

**Método:** Los autores relacionaron los registros del Departamento de Servicios para el Desarrollo, de California, con las actas de nacimiento estatales para identificar todos los hermanos y medios hermanos de personas afectadas con TEA

nacidas entre 1990 y 2003. Para calcular los riesgos de recurrencia se utilizaron un total de 6.616 hermanos, 644 medios hermanos maternos y 299 medios hermanos paternos que habían nacido después de los casos índice de TEA. Se incluyeron familias control, cuyas características se correspondían con las de los casos, para la comparación (un total de 29.384 hermanos).

**Resultados:** El riesgo de recurrencia general para los hermanos fue del 10,1% comparado con una prevalencia del 0,52% para los hermanos de los controles. El riesgo de recurrencia para los hijos segundos fue más alto (11,5%) que para los hermanos que nacieron más tarde (7,3%); se observó un patrón similar para los medios hermanos maternos (6,5% para los segundos hijos frente al 3,0% para los hermanos que nacieron más tarde; 4,8% en general). El riesgo de recurrencia fue significativa-

mente más alto para los hermanos en la posición inmediatamente siguiente al caso índice en orden de nacimiento, en comparación con los que nacieron más tarde. El riesgo de recurrencia para los medios hermanos paternos (2,3%) fue la mitad del riesgo de recurrencia general para los medios hermanos maternos, pero similar al de los medios hermanos maternos que nacieron más tarde. Se observó un efecto exponencial del intervalo corto entre partos, y el riesgo de recurrencia alcanzaba el 14,4% para un intervalo entre partos de 18 meses o menos, frente al 6,8% por un intervalo de 4 años o más. Un fenómeno idéntico se observó en los medios hermanos maternos.

**Conclusiones:** Los resultados apoyan la susceptibilidad genética en la recurrencia familiar de TEA junto con factores relacionados con el momento del nacimiento.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:1206-1213)

## Asociación de variantes genéticas del sistema renina-angiotensina con la pérdida de volumen del hipocampo y el deterioro cognitivo acelerados en la edad avanzada

Anthony S. Zannas, M.D., M.Sc.  
Douglas R. McQuoid, M.P.H.  
Martha E. Payne, Ph.D., M.P.H.  
James R. MacFall, Ph.D., M.S.  
Allison Ashley-Koch, Ph.D.  
David C. Steffens, M.D., M.H.Sc.  
Guy G. Potter, Ph.D.  
Warren D. Taylor, M.D., M.H.Sc.

**Objetivo:** Los factores genéticos confieren riesgo para fenotipos neuropsiquiátricos, pero la etiología poligénica de estos fenotipos hace que la identificación de culpables genéticos sea un reto. Una manera de abordar este reto es examinar los efectos de la variación genética en los endofenotipos relevantes, como la pérdida de volumen del hipocampo. Un hipocampo pequeño se asocia con variantes genéticas del sistema renina-angiotensina (RAS), un sistema implicado en la enfermedad vascular. Sin embargo, hasta la fecha ningún es-

tudio ha investigado longitudinalmente los efectos de la variación genética del RAS en el hipocampo.

**Método:** Los autores examinaron los efectos de los polimorfismos del gen AGTR1, que codifica el receptor de angiotensina de tipo 1 del RAS, en los volúmenes hipocampales longitudinales de los adultos mayores. En total, se hizo seguimiento de 138 adultos mayores (edad  $\geq 60$  años) alrededor de 4 años. Los participantes fueron sometidos a repetidas resonancias magnéticas estructurales y pruebas neurocognitivas exhaustivas, y se les hizo una genotipificación para cuatro polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) del gen AGTR1 con valores bajos de desequilibrio de ligamiento por pares y el genotipo apolipoproteína E (APOE).

**Resultados:** Las variantes genéticas en tres SNPs del gen AGTR1 (rs2638363, rs1492103 y rs2675511) fueron asocia-

das independientemente con la pérdida acelerada de volumen del hipocampo a lo largo del período de seguimiento de 4 años en el hemisferio derecho, pero no en el izquierdo. Curiosamente, estos alelos de riesgo del gen AGTR1 también predijeron un peor desempeño de la memoria episódica pero no se relacionaron con otras medidas cognitivas. Dos variantes de riesgo (rs2638363 y rs12721331) interactuaron con el alelo APOE4 para acelerar la pérdida de volumen hipocampal derecho.

**Conclusiones:** Las variantes genéticas de riesgo del RAS pueden acelerar el deterioro de la memoria en los adultos mayores, un efecto que puede ser conferido por la pérdida acelerada de volumen del hipocampo. Las moléculas implicadas en este sistema podrían ser prometedoras como objetivos terapéuticos en una etapa inicial para los trastornos neuropsiquiátricos en la vejez.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:1214–1221)