

## Contents

### [FEATURES]

#### EDITORIALES

- 1 **Seguro médico, estigma y salud mental de la mujer**  
*Gail Erlick Robinson, M.D., F.R.C.P.C.*
- 3 **Uso de la terapia electroconvulsiva en depresión bipolar**  
*Mauricio Tohen, M.D., Dr.P.H., M.B.A., y Christopher C. Abbott, M.D.*
- 6 **La prevención del arresto**  
*David A. Brent, M.D., y Rolf Loeber, Ph.D.* **AUDIO**
- 9 **¿Pueden las organizaciones de salud del comportamiento cambiar los comportamientos de salud? El estudio STRIDE y las intervenciones de estilo de vida para la obesidad en enfermedades mentales graves**  
*Stephen J. Bartels, M.D., M.S.*

#### CONFERENCIA DE CASO CLÍNICO

- 12 **Hipercalcemia e hiperparatiroidismo "primario" durante la terapia con litio: ¿Intrascendente o no propicio?**  
*Howard I. Shapiro, M.D., y Karina A. Davis, M.D.* **AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS**

#### IMÁGENES EN PSIQUIATRÍA

- 16 **La Cueva de las Palomas: Un sitio legendario para el suicidio en El Líbano**  
*Sami Richa, M.D., Ph.D., y Nathalie Richa, Ph.D.*

#### RESÚMENES Y RESEÑAS

- 17 **Disfunción del procesamiento sensorial en la experiencia personal y la maquinaria neuronal de la esquizofrenia**  
*Daniel C. Javitt, M.D., Ph.D., y Robert Freedman, M.D.*

### [NUEVAS INVESTIGACIONES]

#### ARTÍCULOS



- 32 **Un ensayo aleatorizado de atención colaborativa para la depresión en clínicas de obstetricia y ginecología: Desventaja socioeconómica y respuesta al tratamiento**  
*Wayne Katon, M.D., et al.* **AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS • EMC • EDITORIAL**
- 41 **Depresión del trastorno bipolar resistente al tratamiento: Un ensayo controlado y aleatorizado de terapia electroconvulsiva versus tratamiento farmacológico basado en algoritmos**  
*Helle K. Schoeyen, M.D., Ph.D., et al.* **AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS • EMC • EDITORIAL**
- 52 **Potenciación con terapia electroconvulsiva en esquizofrenia resistente a la clozapina: Un estudio prospectivo aleatorizado**  
*Georgios Petrides, M.D., et al.* **AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS • VIDEO**

- 59 **Impacto de la intervención temprana en la psicopatología, criminalidad y bienestar a los 25 años de edad**

*Kenneth A. Dodge, Ph.D., et al.* AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS • EDITORIAL • VIDEO



- 71 **La intervención "STRIDE" para pérdida de peso y estilo de vida para personas que toman medicamentos antipsicóticos: Un ensayo aleatorizado**

*Carla A. Green, Ph.D., M.P.H., et al.* AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS • EMC • EDITORIAL

- 82 **Análisis del genoma completo en varios trastornos sugiere una relación genética compleja entre el síndrome de Tourette y el trastorno obsesivo-compulsivo.**

*Dongmei Yu, M.S., et al.*

## COMUNICADOS Y ACTUALIZACIONES

### CARTAS AL EDITOR

- 94 **No hay evidencia de que la variación del gen *GADL1* sea un factor de susceptibilidad para el trastorno bipolar en una cohorte caucásica que responde al litio**
- 95 **Reversión de la no-supresión de cortisol en un paciente con depresión refractaria que recibe ketamina**
- 96 **Las realidades después del acto suicida pueden ser un factor que detenga el suicidio**

### RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS







- 97 **Lighter as We Go: Virtues, Character Strengths, and Aging**  
{Cada vez somos más livianos: virtudes, fortalezas del carácter y envejecimiento}
- 98 **Suspicious Minds: How Culture Shapes Madness**  
{Mentes sospechosas: cómo la cultura moldea la locura}
- 99 **Asylum Doctor: James Woods Babcock and the Red Plague of Pellagra**  
{Médico de manicomio: James Woods Babcock y la peste roja de la pelagra}
- 100 **Books Received**
- 100 **[Corrections]**

## OTROS TEMAS DE INTERÉS

- 101 **Educación Médica Continuada**
- A7 **Directivos de la American Psychiatric Association**

**Cubierta:** [*The American Journal of Psychiatry* enters its 172nd year sporting a new green jacket, the sixth cover in its history. The new interior design is intended to modernize the look of all the American Psychiatric Publishing journals and to make their contents more accessible to our readers. Cover photograph by Aaron Levin.]

Article content that addresses **Core Competencies**, defined by the Accreditation Council of Graduate Medical Education and the American Board of Medical Specialties, is indicated by the following symbols:

-  Professionalism
-  Patient Care and Procedural Skills
-  Medical Knowledge
-  Practice-Based Learning and Improvement
-  Interpersonal and Communication Skills
-  Systems-Based Practice.

More information is available at [www.abms.org/maintenance\\_of\\_certification/MOC\\_competencies.aspx](http://www.abms.org/maintenance_of_certification/MOC_competencies.aspx)

### La Tabla de Contenidos y resúmenes de Este Número Está Disponible en Español

*(This issue's Table of Contents and abstracts are available in Spanish)*

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

Support for this effort provided by ACTA Colombia.

#### 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

## RESÚMENES Y RESEÑAS

## Disfunción del procesamiento sensorial en la experiencia personal y la maquinaria neuronal de la esquizofrenia

Daniel C. Javitt, M.D., Ph.D.; Robert Freedman, M.D.

Los déficits en el procesamiento sensorial, investigados por primera vez por Kraepelin y Bleuler como posibles mecanismos fisiopatológicos en esquizofrenia, se están redefiniendo en el contexto del conocimiento actual sobre los mecanismos cerebrales moleculares y neurobiológicos implicados. Los criterios del dominio de la investigación del NIMH consideran estos déficits como intermediarios entre los mecanismos celulares y los síntomas clínicos de la esquizofrenia, como las alucinaciones. La inhibición prepulso de las respuestas de sobresalto originadas por un tono precedente más débil, el bloqueo inhibitorio de la respuesta a estímulos sensoriales apareados —caracterizado por medio de la respuesta auditiva del potencial evocado P50, y la detección de leves desviaciones en patrones de estimulación sensorial que expresan el potencial de negatividad del mal emparejamiento (mismatch) cortical, demuestran que existen déficits en los mecanismos de procesamiento sensorial temprano, de cuyas bases molecular y neurobiológica tenemos cada vez más

conocimiento. Los déficits en procesamiento sensorial subyacen a una disfunción cognitiva más compleja y a su vez están afectados por dificultades cognitivas de nivel cognitivo superior. Estos déficits actualmente se están usando para identificar genes implicados en la transmisión familiar de la esquizofrenia y para monitorear efectos de las medicaciones que son potencialmente terapéuticos tanto para el tratamiento como para la prevención. Esta investigación aporta también un recordatorio clínico de que la percepción sensorial que los pacientes tienen del mundo a su alrededor, incluso durante las sesiones de tratamiento, puede ser considerablemente distinta de las percepciones de los demás. La capacidad de una persona de entender e interactuar de forma efectiva con el mundo a su alrededor depende en última instancia de una experiencia sensorial subyacente de ese mundo.

*(Am J Psychiatry 2015; 172:17–31)*

## ARTICLE

# Un ensayo aleatorizado de atención colaborativa para la depresión en clínicas de obstetricia y ginecología: Desventaja socioeconómica y respuesta al tratamiento

Wayne Katon, M.D.; Joan Russo, Ph.D.; Susan D. Reed, M.D., M.P.H.; Carmen A. Croicu, M.D.; Evette Ludman, Ph.D.; Anna LaRocco, M.S.W., M.P.H.; Jennifer L. Melville, M.D., M.P.H.

**Objetivo:** Los autores evaluaron si una intervención de atención colaborativa para la depresión en una clínica de obstetricia y ginecología es diferencialmente efectiva comparada con los cuidados habituales para mujeres en desventaja social que no tienen seguro de salud o que las cubre un seguro público, comparadas con las que tienen un seguro privado.

**Método:** El estudio fue un ensayo controlado, aleatorizado, en dos sedes, con un seguimiento de 18 meses. Se reclutaron mujeres que hubieran obtenido un resultado positivo (un puntaje de por lo menos 10 en el Cuestionario sobre la Salud de los Pacientes-9) y que cumplieran con los criterios de depresión mayor o distimia. Los autores evaluaron si el tipo de seguro médico tenía un efecto diferencial sobre los resultados continuos de la depresión, entre la intervención y la atención habitual en un período de 18 meses. También evaluaron las diferencias entre la intervención y la atención habitual en la calidad de la atención para la depresión y en los resultados clínicos dicotómicos (una disminución de por lo menos el 50% en la severidad de los síntomas depresivos y mejoría en la Escala de Mejora Global de los Pacientes, evaluada por los pacientes).

**Resultados:** El efecto del tratamiento estuvo asociado significativamente con el tipo de seguro médico. Comparadas con las pacientes con seguro privado, las que no tenían seguro o que tenían el seguro público tuvieron una mayor recuperación de los síntomas de depresión con atención colaborativa que con atención habitual en el período de seguimiento de 18 meses. A los 12 meses de seguimiento, el tamaño del efecto de la mejoría de depresión comparado con la atención habitual entre las mujeres sin seguro o con seguro público fue de 0,81 (IC 95%=0,41; 0,95), mientras que para las mujeres con seguro privado fue de 0,39 (IC 95%=-0,08; 0,84).

**Conclusiones:** La atención colaborativa para la depresión, adaptada a los servicios de obstetricia y ginecología, tuvo un mayor impacto en los resultados de la depresión para las mujeres con desventaja social sin seguro o con el seguro público, comparadas con las mujeres con un seguro privado.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:32–40)

# Depresión bipolar resistente al tratamiento: Un ensayo controlado y aleatorizado de terapia electroconvulsiva versus tratamiento farmacológico basado en algoritmos

Helle K. Schoeyen, M.D., Ph.D.; Ute Kessler, M.D.; Ole A. Andreassen, M.D., Ph.D.; Bjoern H. Auestad, Ph.D.; Per Bergsholm, M.D., Ph.D.; Ulrik F. Malt, M.D., Ph.D.; Gunnar Morken, M.D., Ph.D.; Ketil J. Oedegaard, M.D., Ph.D.; Arne Vaaler, M.D., Ph.D.

**Objetivo:** La terapia electroconvulsiva (TEC) es considerada por muchos clínicos como el tratamiento más efectivo para la depresión bipolar resistente al tratamiento, pero según el conocimiento de los autores, no se ha hecho ningún ensayo controlado aleatorizado. Los autores compararon medidas de eficacia de la TEC y del tratamiento farmacológico basado en algoritmos en la depresión bipolar resistente al tratamiento.

**Método:** Este ensayo multicéntrico, controlado y aleatorizado se llevó a cabo en siete servicios de hospitalización para casos psiquiátricos agudos en Noruega e incluyó 73 pacientes con trastorno bipolar con depresión resistente al tratamiento. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir TEC o tratamiento farmacológico basado en algoritmos. La TEC incluía tres sesiones por semana por un período de hasta 6 semanas, ubicación unilateral derecha de electrodos de estímulo, y estimulación de pulsos breves.

**Resultados:** Los análisis lineales del modelo de efectos mixtos revelaron que la TEC fue significativamente más efectiva que

el tratamiento farmacológico basado en algoritmos. Los puntajes medios al final del período de tratamiento de 6 semanas fueron más bajos para el grupo de TEC que para el grupo de tratamiento farmacológico: la diferencia fue de 6,6 puntos en la Escala de Evaluación de Depresión de Montgomery-Åsberg (SE=2,05; IC 95%=2,5–10,6), de 9,4 puntos en la versión de 30-artículos del Inventario de Sintomatología Depresiva–Evaluado por un Clínico (SE=2,49; 95% CI=4,6–14,3), y de 0,7 puntos en la Impresión Clínica Global de Trastorno Bipolar (SE=0,31; IC 95%=0,13–1,36). La tasa de respuesta fue significativamente más alta en el grupo de TEC que en el grupo que recibió tratamiento farmacológico basado en algoritmos (73,9% versus 35,0%), pero no hubo diferencia en la tasa de remisión entre ambos grupos (34,8% versus 30,0%).

**Conclusión:** Las tasas de remisión continuaron siendo modestas independientemente de la elección de tratamiento para esta retardada enfermedad clínica.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:41–51)

## ARTICLE

# Potenciación con terapia electroconvulsiva en esquizofrenia resistente a la clozapina: Un estudio prospectivo aleatorizado

Georgios Petrides, M.D.; Chitra Malur, M.D.; Raphael J. Braga, M.D.; Samuel H. Bailine, M.D.; Nina R. Schooler, Ph.D.; Anil K. Malhotra, M.D.; John M. Kane, M.D.; Sohag Sanghani, M.D.; Terry E. Goldberg, Ph.D.; Majnu John, Ph.D.; Alan Mendelowitz, M.D.

**Objetivo:** Hasta un 70% de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento no responden a la clozapina. Se ha estudiado el aumento farmacológico de la clozapina, sin obtener resultados llamativos. Los autores examinaron el uso de la TEC como potenciación de la clozapina para la esquizofrenia refractaria al tratamiento.

**Método:** En un estudio ciego sencillo, aleatorizado, de 8 semanas, se asignaron pacientes con esquizofrenia resistente a la clozapina para recibir tratamiento habitual o TEC bilateral más clozapina (grupo de TEC más clozapina). Los sujetos del grupo de clozapina que no respondieron al tratamiento recibieron un ensayo abierto de 8 semanas de TEC (fase cruzada). La TEC se realizó 3 veces por semana durante las 4 primeras semanas y dos veces semanales durante las 4 últimas semanas. Las dosis de clozapina se mantuvieron constantes. La respuesta se definió como una reducción del  $\geq 40\%$  de los síntomas, con base en la sub-escala de síntomas psicóticos de la Escala de Calificación Psiquiátrica Breve (*Brief Psychiatric Rating Scale*), y un puntaje de  $< 3$  para severidad y de  $\leq 2$  para

mejoría en la Escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI, por sus siglas en inglés).

**Resultados:** La muestra con intención de tratar incluía 39 participantes (grupo de TEC más clozapina, N=20; grupo de clozapina, N=19). Los 19 pacientes del grupo de clozapina recibieron TEC en la fase cruzada. El 50% de los pacientes del grupo de TEC más clozapina cumplieron los criterios de respuesta. Ninguno de los pacientes del grupo de clozapina cumplió los criterios de respuesta. En la fase cruzada, la respuesta fue del 47%. No se encontraron diferencias entre los grupos en cognición global. Dos pacientes requirieron que se les pospusiera una sesión de TEC por motivo de confusión leve.

**Conclusiones:** La potenciación de la clozapina con TEC es una opción de tratamiento segura y efectiva. Se precisa de más investigación para determinar la persistencia de la mejoría y la necesidad potencial de tratamientos de mantenimiento.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:52–58)

# Impacto de la intervención temprana en la psicopatología, criminalidad y bienestar a los 25 años de edad

Kenneth A. Dodge, Ph.D., Karen L. Bierman, Ph.D., John D. Coie, Ph.D., Mark T. Greenberg, Ph.D., John E. Lochman, Ph.D., Robert J. McMahon, Ph.D., Ellen E. Pinderhughes, Ph.D., [for the] Conduct Problems Prevention Research Group (Grupo de Investigación en Prevención de Problemas de la Conducta)

**Objetivo:** Este ensayo controlado aleatorizado evaluó la eficacia de la intervención temprana para prevenir la psicopatología adulta y mejorar el bienestar en los niños con inicio temprano de problemas de la conducta.

**Método:** Se evaluaron los problemas de conducta de niños en el jardín de infancia (N=9.594) de tres cohortes (1991-1993) en 55 escuelas de cuatro comunidades, y se identificaron 979 niños con inicio temprano de este tipo de problemas. Un total de 891 (91%) consintieron en participar (51% africano-americanos, 47% europeo-americanos; 69% niños). Los niños fueron asignados aleatoriamente, con su grupo escolar, a una intervención de 10 años o al grupo control. El objetivo de la intervención era que los niños desarrollaran competencias sociales que les servirían toda la vida, por medio de formación en competencias sociales, entrenamiento del manejo del comportamiento para los padres con visitas al hogar, asesorías de compañeros, tutorías de lectura y currículos escolares socio-emocionales. La manualización y la supervisión garantizaron la fidelidad al programa. El 98% participaron durante el primer grado y el 80% continuaron hasta el décimo grado. A los 25 años de edad, se revisaron los expedientes de detenciones (N=817, 92%), y adultos cegados a la enfermedad entrevistaron psiquiátricamente a los participantes (N=702; 81% de los participantes vivos) y a un compañero (N=535) que conociera al participante.

**Resultados:** Los análisis de regresión logística por intención de tratar indicaron que el 69% de los participantes en el brazo

control tenían como mínimo un problema psiquiátrico de exteriorización, internalización o abuso de sustancias (con base en las auto-entrevistas o entrevistas por pares) a los 25 años, en contraste con el 59% de los que fueron asignados a la intervención (odds ratio =0,59; IC=0,43–0,81, número necesario para tratar=8). Este patrón también se encontró en las auto-entrevistas, entrevistas por pares, puntajes utilizando una regla "y" para auto-informes e informes por pares, y pruebas separadas para problemas de exteriorización, problemas de internalización y problemas de abuso de sustancias, y también para cada una de las tres cohortes, de las cuatro sedes, para los participantes hombres, las participantes mujeres, los afro-americanos, los europeo-americanos, y los subgrupos de riesgo moderado y de riesgo alto. Los participantes en la intervención también recibieron puntajes ponderados por severidad más bajos de condena criminal por violencia (estimación estandarizada=-0,47) y drogas (estimación estandarizada=-0,24), y puntajes más altos de bienestar (estimación estandarizada=0,19).

**Conclusiones:** Este estudio ofrece evidencia de la eficacia de la intervención temprana para prevenir la psicopatología adulta en niños con alto riesgo de inicio temprano de problemas de la conducta.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:59–70)

## ARTICLE

## La intervención "STRIDE" para pérdida de peso y estilo de vida para personas que toman medicamentos antipsicóticos: Un ensayo aleatorizado

Carla A. Green, Ph.D., M.P.H.; Bobbi Jo H. Yarborough, Psy.D.; Michael C. Leo, Ph.D.; Micah T. Yarborough, M.A.; Scott P. Stumbo, M.A.; Shannon L. Janoff, M.P.H.; Nancy A. Perrin, Ph.D.; Greg A. Nichols, Ph.D.; Victor J. Stevens, Ph.D.

**Objetivos:** El estudio STRIDE evaluó si una intervención en el estilo de vida, adaptada para personas con enfermedades mentales graves, reducía el peso y el riesgo de diabetes. La hipótesis de los autores era que la intervención STRIDE sería más efectiva que la atención habitual para perder peso y mejorar el metabolismo de la glucosa.

**Método:** El diseño del estudio fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, con dos brazos paralelos en contextos comunitarios y un plan de salud integrado. Los participantes que cumplían con los criterios de inclusión tenían  $\geq 18$  años, llevaban  $\geq 30$  días tomando agentes antipsicóticos y su índice de masa corporal era  $\geq 27$ . Las exclusiones fueron deterioro cognitivo significativo, embarazo/amamantamiento, hospitalización psiquiátrica reciente, cirugía bariátrica, cáncer, ataque cardíaco o apoplejía. La intervención hizo énfasis en la reducción calórica moderada, la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension* — Enfoques dietéticos para prevenir la hipertensión) y la actividad física. Personal cegado recolectó datos al inicio del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses.

**Resultados:** A los participantes (hombres, N=56; mujeres, N=144; edad media=47,2 años [DS=10,6]) se les asignó aleatoriamente atención habitual (N=96) o una intervención grupal por semana durante 6 meses más seis sesiones mensuales

de mantenimiento (N=104). Un total de 181 participantes (90,5%) completaron evaluaciones de 6 meses, y 170 (85%) completaron evaluaciones de 12 meses, sin que se observaran diferencia en cuanto al abandono del tratamiento. Los participantes asistieron a 14,5 de 24 sesiones en 6 meses. Los análisis por intención de tratar revelaron que los participantes en la intervención perdieron 4,4 kg más que los participantes control entre el inicio y los 6 meses (IC 95%=de -6,96 kg a -1,78 kg) y 2,6 kg más que los participantes controles entre el inicio y los 12 meses (IC 95%=de -5,14 kg a -0,07 kg). A los 12 meses, los niveles de glucosa en ayunas en el grupo control habían aumentado de 106,0 mg/dL a 109,5 mg/dL y en el grupo de intervención habían disminuido de 106,3 mg/dL a 100,4 mg/dL. No hubo eventos adversos graves relacionados con el estudio, las hospitalizaciones médicas fueron reducidas en el grupo de intervención (6,7%) en comparación con el grupo control (18,8%).

**Conclusiones:** Las personas que toman medicamentos antipsicóticos pueden perder peso y mejorar los niveles de glucosa en ayunas. Un paso futuro importante es el mayor alcance de la intervención.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:71–81)



# Análisis del genoma completo en varios trastornos sugiere una relación genética compleja entre el síndrome de Tourette y el TOC

Dongmei Yu, M.S., Carol A. Mathews, M.D., Jeremiah M. Scharf, M.D., Ph.D., Benjamin M. Neale, Ph.D., Lea K. Davis, Ph.D., Eric R. Gamazon, M.S., Eske M. Derks, Ph.D., Patrick Evans, Ph.D., Christopher K. Edlund, M.S., Jacquelyn Crane, M.D., Jesen A. Fagerness, J.D., Lisa Osiecki, B.A., Patience Gallagher, B.S., Gloria Gerber, B.A., Stephen Haddad, M.S., Cornelia Illmann, Ph.D., Lauren M. McGrath, Ph.D., Catherine Mayerfeld, B.A., Sampath Arepalli, B.S., Cristina Barlassina, B.B.Sc., Cathy L. Barr, Ph.D., Laura Bellodi, M.D., Fortu Benarroch, M.D., Gabriel Bedoya Berrió, M.Sc., O. Joseph Bienvenu, M.D., Ph.D., Donald W. Black, M.D., Michael H. Bloch, M.D., M.S., Helena Brentani, M.D., Ph.D., Ruth D. Bruun, M.D., Cathy L. Budman, M.D., Beatriz Camarena, Ph.D., Desmond D. Campbell, Ph.D., Carolina Cappi, M.Sc., Julio C. Cardona Silgado, M.Sc., Maria C. Cavallini, M.D., Denise A. Chavira, Ph.D., Sylvain Chouinard, M.D., Edwin H. Cook, M.D., M.R. Cookson, Ph.D., Vladimir Coric, M.D., Bernadette Cullen, M.B., B.Ch., Daniele Cusi, M.D., Richard Delorme, M.D., Ph.D., Damiaan Denys, M.D., Ph.D., Yves Dion, M.D., Valsama Eapen, F.R.A.N.Z.C.P., Ph.D., Karin Egberts, M.D., Peter Falkai, M.D., Thomas Fernandez, M.D., Eduardo Fournier, M.S., Helena Garrido, M.A., Daniel Geller, M.D., Donald L. Gilbert, M.D., Simon L. Girard, M.Sc., Hans J. Grabe, M.D., Marco A. Grados, M.D., M.P.H., Benjamin D. Greenberg, M.D., Ph.D., Varda Gross-Tsur, M.D., Edna Grünblatt, Ph.D., John Hardy, Ph.D., Gary A. Heiman, Ph.D., Sian M.J. Hemmings, Ph.D., Luis D. Herrera, M.D., M.P.H., Dianne M. Hezel, Pieter J. Hoekstra, M.D., Ph.D., Joseph Jankovic, M.D., James L. Kennedy, M.D., Robert A. King, M.D., Anuar I. Konkashbaev, M.S., Barbara Kremeyer, Ph.D., Roger Kurlan, M.D., Nuria Lanzaogorta, Psy.D., Marion Leboyer, M.D., Ph.D., James F. Leckman, M.D., Leonhard Lennertz, M.Sc., Chunyu Liu, Ph.D., Christine Lochner, Ph.D., Thomas L. Lowe, M.D., Sara Lupoli, Ph.D., Fabio Macciardi, M.D., Ph.D., Wolfgang Maier, M.D., Paolo Manunta, M.D., Maurizio Marconi, M.D., James T. McCracken, M.D., Sandra C. Mesa Restrepo, M.D., Rainald Moessner, M.D., Priya Moorjani, Ph.D., Jubel Morgan, R.N., Heike Muller, M.Sc., Dennis L. Murphy, M.D., Allan L. Naarden, M.D., Erika Nurmi, M.D., Ph.D., William Cornejo Ochoa, M.D., Roel A. Ophoff, Ph.D., Andrew J. Pakstis, Ph.D., Michele T. Pato, M.D., Carlos N. Pato, M.D., Ph.D., John Piacentini, Ph.D., A.B.P.P., Christopher Pittenger, M.D., Ph.D., Yehuda Pollak, Ph.D., Scott L. Rauch, M.D., Tobias Renner, M.D., Victor I. Reus, M.D., Margaret A. Richter, M.D., Mark A. Riddle, M.D., Mary M. Robertson, M.D., D.Sc.(Med), Roxana Romero, M.A., Maria C. Rosário, M.D., Ph.D., David Rosenberg, M.D., Stephan Ruhrmann, M.D., Chiara Sabatti, Ph.D., Erika Salvi, Ph.D., Aline S. Sampaio, M.D., Ph.D., Jack Samuels, Ph.D., Paul Sandor, M.D., Susan K. Service, M.S., Brooke Sheppard, Sc.M., Harvey S. Singer, M.D., Jan H. Smit, Ph.D., Dan J. Stein, M.D., Ph.D., Eric Strengman, M.Sc., Jay A. Tischfield, Ph.D., Maurizio Turiel, M.D., Ana V. Valencia Duarte, Ph.D., Homero Vallada, M.D., Ph.D., Jeremy Veenstra-VanderWeele, M.D., Susanne Walitza, M.D., Ying Wang, M.Sc., Mike Weale, Ph.D., Robert Weiss, Ph.D., Jens R. Wendland, M.D., Herman G.M. Westenberg, Ph.D., Yin Yao Shugart, Ph.D., Ana G. Hounie, M.D., Ph.D., Euripedes C. Miguel, M.D., Ph.D., Humberto Nicolini, M.D., Ph.D., Michael Wagner, Ph.D., Andres Ruiz-Linares, M.D., Ph.D., Danielle C. Cath, M.D., William McMahon, M.D., Danielle Posthuma, Ph.D., Ben A. Oostra, Ph.D., Gerald Nestadt, M.D., Guy A. Rouleau, M.D., Shaun Purcell, Ph.D., Michael A. Jenike, M.D., Peter Heutink, Ph.D., Gregory L. Hanna, M.D., David V. Conti, Ph.D., Paul D. Arnold, M.D., Ph.D., Nelson B. Freimer, M.D., S. Evelyn Stewart, M.D., James A. Knowles, M.D., Ph.D., Nancy J. Cox, Ph.D., David L. Pauls, Ph.D.

**Objetivo:** El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el síndrome de Tourette son trastornos del neurodesarrollo altamente heredables y se cree que comparten factores de riesgo genéticos. Sin embargo, sigue siendo difícil identificar los genes de susceptibilidad definitivos para estos trastornos etiológicamente complejos. Los autores reportan un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) combinado de síndrome de Tourette y TOC.

**Método:** Los autores realizaron un GWAS en 2.723 casos (1.310 con TOC, 834 con síndrome de Tourette, 579 con TOC y síndrome de Tourette/tics crónicos), 5.667 controles apareados por ascendencia y 290 trios de padres e hijo/a con TOC. Se examinó el resumen estadístico del GWAS para el enriquecimiento de variantes funcionales asociadas con niveles de expresión génica en regiones cerebrales. Se hicieron análisis de puntuación poligénica para investigar la arquitectura genética de cada trastorno y la que compartían.

**Resultados:** Aunque ningún polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) alcanzó significancia a nivel del genoma completo, las señales del GWAS fueron enriquecidas por SNPs estrechamente relacionados con variaciones en los niveles de expresión de genes cerebrales (loci cuantitativos de expresión, o eQTLs), sugiriendo la presencia de verdaderas variantes funcionales que

contribuyen al riesgo de esos trastornos. Los análisis de puntuación poligénica permitieron identificar un componente poligénico significativo para el TOC ( $p=2 \times 10^{-4}$ ), que predice el 3,2% de la varianza fenotípica en un conjunto independiente de datos. En contraste, el síndrome de Tourette tuvo un componente poligénico inferior y no significativo que predice sólo el 0,6% de la varianza fenotípica ( $p=0,06$ ). No se detectó ninguna señal poligénica común en los dos trastornos, aunque la muestra probablemente carece del poder estadístico necesario para detectar una señal modesta compartida. Además, la señal poligénica del TOC resultó significativamente atenuada ( $p=0,01$ ) cuando se incluyeron en los análisis los casos con TOC y síndrome de Tourette/tics crónicos simultáneamente.

**Conclusiones:** Trabajos anteriores han mostrado que el síndrome de Tourette y el TOC tienen cierto grado de variación genética compartida. Sin embargo, los datos de este estudio sugieren que también existen componentes diferenciados en la arquitectura genética de cada uno de estos dos trastornos. Adicionalmente, el TOC y el síndrome de Tourette/tics crónicos concurrentes pueden tener una susceptibilidad genética subyacente diferente de la del TOC solo.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:82–93)