

PERSPECTIVAS

EDITORIALES

- 209 Medicamentos para el primer episodio de psicosis: Un buen comienzo**
Lisa B. Dixon, M.D., M.P.H., and T. Scott Stroup, M.D., M.P.H. **AUDIO**
- 212 Investigación genética de los déficits de comunicación social relacionados con el autismo**
Daniel B. Campbell, Ph.D.
- 214 Reactividad de la amígdala como endofenotipo de riesgo para la salud mental: Una saga de muchas trayectorias**
J. Paul Hamilton, Ph.D.
- 216 Modalidades de error de la voluntad: ¿desde los objetivos hasta los hábitos hasta las compulsiones?**
Quentin J.M. Huys, M.B.B.S., Ph.D., and Frederike H. Petzschner, Ph.D.

CONFERENCIA DE CASO CLÍNICO



- 219 Mejora de los síntomas psicóticos después de una dieta sin gluten en un niño con enfermedad autoinmune compleja**
William W. Eaton, Ph.D., et al. **AUDIO**

PERSPECTIVAS EN SALUD MENTAL GLOBAL

- 222 Desarrollo del trastorno de adaptación después de una infección nosocomial con la enfermedad del virus del Ébola en Lagos, Nigeria**
Abdulaziz Mohammed, M.B.B.S., M.P.H.-F.E., et al. **AUDIO**

IMÁGENES EN PSIQUIATRÍA

- 225 El artista, la depresión y el paisaje temperamental**
Vladimir Lerner, M.D., Ph.D., and Eliezer Witztum, M.D.

RESÚMENES Y RESEÑAS

- 227 Fluctuación de las hormonas ováricas, neuroesteroides y desregulación del eje HHA en la depresión perimenopáusica: Un modelo heurístico nuevo**
Jennifer L. Gordon, Ph.D., et al. **AUDIO**

NUEVAS INVESTIGACIONES

ARTÍCULOS

- 237 Prácticas de prescripción para el tratamiento del primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia: Datos del estudio nacional estadounidense RAISE-ETP**
Delbert G. Robinson, M.D., et al. **AUDIO • EMC • EDITORIAL • VIDEO**
- 249 Resultados de los casos de una muestra con riesgo ultra alto de psicosis que no han hecho la transición a psicosis**
Ashleigh Lin, Ph.D., et al. **AUDIO • EMC**

- 259 **CI y esquizofrenia en una muestra nacional sueca: Su relación causal y la interacción del CI con el riesgo genético**
Kenneth S. Kendler, M.D., et al.
- 266 **Capacidad de respuesta social, un endofenotipo del autismo: Ligamiento significativo del genoma completo a dos regiones en el cromosoma 8**
Jennifer K. Lowe, Ph.D., et al. EDITORIAL
- 276 **Desarrollo de la reactividad de la amígdala durante la adolescencia: Efectos del historial familiar de depresión y eventos de vida estresantes**
Johnna R. Swartz, Ph.D., et al. AUDIO • EMC • EDITORIAL • VIDEO
- 284 **Neuroimágenes funcionales de los hábitos de evitación en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo**
Claire M. Gillan, Ph.D., et al. EDITORIAL

COMUNICADOS Y ACTUALIZACIONES

CARTAS AL EDITOR

- 294 **Efectividad diferencial de la terapia electroconvulsiva derecha unilateral versus la bilateral en la depresión bipolar**
Georgios D. Kotzalidis, M.D., Ph.D., et al.
- 295 **Terapia electroconvulsiva versus farmacoterapia para la depresión bipolar**
Charles H. Kellner, M.D. y Max Fink, M.D.

RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS







- 297 **History of Psychopharmacology, Volumes 1–4**
[Historia de la psicofarmacología, Volúmenes 1-4]
- 297 **The Measure of Madness: Philosophy of Mind, Cognitive Neuroscience, and Delusional Thought**
[La medida de la locura: Filosofía de la mente, neurociencia cognitiva y pensamiento delirante]
- 299 **Libros Recibidos**

OTROS TEMAS DE INTERÉS

301 Educación Médica Continuada

Cubierta: [In this issue, a study by Gillan et al. (p. 284) found that OCD patients exhibited excessive habits that were associated with hyperactivation in a key region implicated in the pathophysiology of OCD, the caudate nucleus. Photograph by David Hathcox.]

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

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)

Carlos Lopez Jaramillo, M.D.

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

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

Rutgers-Robert Wood Johnson Medical School

Fluctuación de las hormonas ováricas, neuroesteroides y desregulación del eje HHA en la depresión perimenopáusica: Un modelo heurístico nuevo

Jennifer L. Gordon, Ph.D.; Susan S. Girdler, Ph.D.; Samantha E. Meltzer-Brody, M.D.; Catherine S. Stika, M.D.; Rebecca C. Thurston, Ph.D.; Crystal T. Clark, M.D., M.Sc.; Beth A. Prairie, M.D.; Eydie Moses-Kolko, Ph.D.; Hadine Joffe, M.D., M.Sc.; Katherine L. Wisner, M.D., M.S.

Objetivo: En esta revisión conceptual, los autores proponen un nuevo candidato mecanicista en la etiología de la depresión con inicio en la transición a la menopausia ("depresión perimenopáusica"), que comporta alteraciones en las vías de reacción al estrés y que es inducida por la fluctuación de las hormonas ováricas.

Método: Se revisó la literatura relevante sobre depresión perimenopáusica, incluyendo la prevalencia, los predictores y el tratamiento con terapia de estrógenos. Posteriormente, se sintetizó la creciente evidencia a partir de modelos animales y de investigaciones clínicas en otros trastornos del ánimo reproductivos, con el fin de describir un modelo heurístico del desarrollo de la depresión perimenopáusica.

Resultados: La tasa de trastorno depresivo mayor y de los aumentos clínicamente significativos de los síntomas depresivos aumenta entre el doble y el triple durante la transición a la menopausia. Aunque poco se sabe sobre los mecanismos por los que la fluctuación de las hormonas ováricas podría afectar el estado de ánimo, la evidencia cada vez mayor obtenida de investigación básica y clínica sugiere que las fluctuaciones en

las hormonas ováricas y los neuroesteroides derivados resultan en alteraciones de la regulación del eje HHA por causa del ácido γ -aminobútrico (GABA). El modelo heurístico de los autores sugiere que para algunas mujeres, el hecho de que el receptor GABA_A no logre regular el tono GABA-érgico general frente a los niveles cambiantes de dichos neuroesteroides, puede inducir la disfunción del eje HHA, aumentando de esta manera la sensibilidad al estrés y generando una mayor vulnerabilidad a la depresión.

Conclusiones: El modelo propuesto ofrece una base para entender los mecanismos por los cuales el entorno hormonal cambiante durante la transición a la menopausia puede interactuar con el entorno psicosocial de la mediana edad para contribuir al riesgo de depresión perimenopáusica. Futuras investigaciones sobre este modelo pueden informar el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos para la depresión perimenopáusica y trastornos relacionados, como la depresión postparto o el trastorno disfórico premenstrual.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:227–236)

Prácticas de prescripción para el tratamiento del primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia: Datos del estudio nacional estadounidense RAISE-ETP

Delbert G. Robinson, M.D.; Nina R. Schooler, Ph.D.; Majnu John, Ph.D.; Christoph U. Correll, M.D.; Patricia Marcy, B.S.N.; Jean Addington, Ph.D.; Mary F. Brunette, M.D.; Sue E. Estroff, Ph.D.; Kim T. Mueser, Ph.D.; David Penn, Ph.D.; James Robinson, M.Ed.; Robert A. Rosenheck, M.D.; Joanne Severe, M.S.; Amy Goldstein, Ph.D.; Susan Azrin, Ph.D.; Robert Heinssen, Ph.D.; John M. Kane, M.D.

Objetivo: Las guías de tratamiento sugieren estrategias de medicación diferenciadas para pacientes de primer episodio de esquizofrenia y para pacientes con episodios múltiples. Para evaluar hasta qué punto los clínicos comunitarios adaptan sus regímenes de tratamiento habituales para los pacientes de primer episodio, los autores examinaron los patrones de prescripción y los factores asociados con la elección de la prescripción, en una cohorte nacional estadounidense de pacientes en la fase temprana de la enfermedad.

Método: Al inicio del estudio se obtuvieron datos sobre las prescripciones hechas a 404 participantes en el Programa de Tratamiento Temprano del Proyecto de Recuperación Después de un Episodio Inicial de Esquizofrenia (RAISE-ETP, por sus siglas en inglés), que es un estudio multicéntrico de efectividad en todo Estados Unidos para pacientes de primer episodio de trastornos del espectro de la esquizofrenia. El tratamiento con antipsicóticos no excedía 6 meses cuando ingresaron al estudio.

Resultados: Los autores identificaron 159 pacientes (39,4% de la muestra) que podrían beneficiarse de cambios en sus prescripciones psicotrópicas. De estos, al 8,8% se les prescribi-

eron antipsicóticos recomendados, en dosis más altas que las recomendadas; al 32,1% se les prescribió olanzapina (a menudo en dosis altas); al 23,3%, más de un antipsicótico; al 36,5%, un antipsicótico y también un antidepresivo sin ninguna indicación clara; al 10,1%, medicamentos psicotrópicos sin ningún antipsicótico; y al 1,2%, estimulantes. El análisis multivariado mostró evidencia de que las prácticas de prescripción se ven afectadas por el género y la edad del paciente y por el estatus del seguro médico que tiene. En el análisis univariado se encontraron efectos de raza y etnia, consistentes con los efectos reportados en estudios previos de pacientes con episodios múltiples. A pesar de algunas variaciones regionales en las prácticas de prescripción, ninguna región tenía prácticas consistentemente diferentes a las de las demás regiones. El diagnóstico tuvo efectos limitados e inconsistentes.

Conclusiones: Además de educar a quienes prescriben, los legisladores deberían tener en cuenta no solamente los factores de los pacientes, sino también los factores de la prestación del servicio, para mejorar las prácticas de prescripción a los pacientes de primer episodio de esquizofrenia.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:237–248)

Resultados de los casos de una muestra con riesgo ultra alto de psicosis que no han hecho la transición a psicosis

Ashleigh Lin, Ph.D.; Stephen J. Wood, Ph.D.; Barnaby Nelson, Ph.D.; Amanda Beavan, B.Sc.; Patrick McGorry, M.D., Ph.D., F.R.A.N.Z.C.P.; Alison R. Yung, M.D., F.R.A.N.Z.C.P.

Objetivo: Dos terceras partes de las personas identificadas con riesgo ultra alto de psicosis no desarrollan el trastorno psicótico a mediano plazo. Los autores examinaron los resultados en un grupo de estos pacientes.

Método: Los participantes eran personas que buscaban ayuda y a las que, entre 2 y 14 años antes del estudio, se identificó con un riesgo ultra alto de psicosis. Los 226 participantes (125 mujeres, 101 hombres) completaron una evaluación de seguimiento y no habían desarrollado psicosis. Su edad media en el seguimiento fue de 25,5 años (DE=4,8).

Resultados: En el seguimiento, el 28% de los participantes reportaron síntomas psicóticos atenuados. Durante el período de seguimiento, el 68% experimentaron trastornos no psicóticos: trastornos del ánimo en el 49%, trastorno de ansiedad en el 35% y trastorno por abuso de sustancias en el 29%. Para la mayoría (90%), el trastorno no psicótico ya estaba presente al inicio del estudio, y persistió en el 52% de los sujetos. Durante

el seguimiento, el 26% de la cohorte tuvo remisión de un trastorno, pero el 38% desarrolló un nuevo trastorno. Solamente el 7% no experimentó ningún trastorno ni al inicio del estudio ni durante el seguimiento. La incidencia del trastorno no psicótico se asoció con más síntomas negativos al inicio del estudio. Las mujeres participantes experimentaron tasas más altas de trastorno persistente o recurrente. Cumplir con los criterios de síntomas psicóticos breves, limitados e intermitentes en la admisión al estudio fue asociado con un menor riesgo de trastorno persistente o recurrente.

Conclusiones: Las personas con riesgo ultra alto de psicosis que no hacen la transición a psicosis tienen un riesgo significativo de presentar síntomas de psicosis atenuados continuos, trastornos persistentes o recurrentes y trastornos incidentales. Los hallazgos tienen implicaciones para la atención clínica continuada.

(Am J Psychiatry 2015; 172:249–258)

CI y esquizofrenia en una muestra nacional sueca: Su relación causal y la interacción del CI con el riesgo genético

Kenneth S. Kendler, M.D.; Henrik Ohlsson, Ph.D.; Jan Sundquist, M.D., Ph.D.; Kristina Sundquist, M.D., Ph.D.

Objetivo: Los autores se propusieron aclarar la relación entre el CI y el subsiguiente riesgo de esquizofrenia.

Método: Se evaluó el CI en el rango de edad entre 18 y 20 años, en 1.204.983 varones suecos nacidos entre 1951 y 1975. Se evaluó la esquizofrenia por medio de diagnóstico hospitalario durante el año 2010. Se utilizaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox para investigar el futuro riesgo de esquizofrenia en estos individuos como función de su puntaje CI, y después se emplearon modelos estratificados usando pares de personas relacionadas (parientes) para ajustar el grupo familiar. Finalmente, se utilizaron modelos de regresión para examinar la interacción entre el CI y la predisposición genética al riesgo de esquizofrenia.

Resultados: El CI tuvo una relación monotónica con el riesgo de esquizofrenia en todo el rango de CIs, con un incremento medio de riesgo del 3,8% por una disminución de 1 punto en el CI; esta asociación fue más fuerte en el rango inferior de CIs que en el rango de CIs más altos. Análisis de control de las personas co-relacionadas mostraron una asociación similar entre el CI y la esquizofrenia en la población general y en parejas de primos, de medios hermanos y de hermanos. Se

vio una interacción robusta entre la predisposición genética a la esquizofrenia y el CI como predictor de riesgo de esquizofrenia. La susceptibilidad genética tuvo un impacto mucho mayor en el riesgo de enfermedad para aquellos con inteligencia baja que para aquellos con inteligencia alta. La interacción CI-predisposición genética se derivó en gran medida de las diferencias en CI entre familiares cercanos.

Conclusiones: El CI evaluado en la adolescencia tardía es un fuerte factor de riesgo para el subsiguiente inicio de la esquizofrenia. Esta asociación no es el resultado de una disminución del CI por motivo de un inicio insidioso de la enfermedad. En esta muestra grande y representativa no encontramos evidencia de ninguna relación entre genialidad y esquizofrenia. Análisis de control de las personas co-relacionadas mostraron que la asociación entre un CI bajo y esquizofrenia no es el resultado de los factores de riesgo compartidos por la familia y puede ser causal. El efecto más fuerte se vio con las diferencias en CI dentro de las mismas familias. La inteligencia alta atenúa substancialmente el impacto de la predisposición genética al riesgo de esquizofrenia.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:259–265)

Capacidad de respuesta social, un endofenotipo del autismo: Ligamiento significativo del genoma completo a dos regiones en el cromosoma 8

Jennifer K. Lowe, Ph.D.; Donna M. Werling, Ph.D.; John N. Constantino, M.D.; Rita M. Cantor, Ph.D.; Daniel H. Geschwind, M.D., Ph.D.

Objetivo: El trastorno del espectro autista se caracteriza por déficits en el funcionamiento social y por la presencia de comportamientos repetitivos y restrictivos. Después de una constatación preliminar, los autores adoptaron un enfoque cuantitativo para descubrir los genes que contribuyen al fenotipo más amplio del autismo, utilizando la capacidad de respuesta social como un endofenotipo para el trastorno del espectro autista.

Método: Se realizaron análisis de ligamiento utilizando puntajes de la Escala de Capacidad de Respuesta Social (*Social Responsiveness Scale*) en 590 familias del *Autism Genetic Resource Exchange* (Intercambio de Recursos Genéticos del Autismo), una cohorte esencialmente multiplex del trastorno del espectro autista. Se realizaron análisis regionales y de asociación del genoma completo para buscar variantes comunes que contribuyan a la capacidad de respuesta social.

Resultados: Los puntajes de la Escala de Capacidad de Respuesta Social estuvieron distribuidos unimodalmente para los descendientes varones de familias multiplex con autismo, contrastando con una distribución bimodal para las descendientes mujeres. En análisis correlacionados que diferían en la persona que respondió la Escala de Capacidad de Respuesta Social, se identificó ligamiento significativo del genoma completo para la capacidad de respuesta social en chr8p21.3 (LD

multipunto=4,11; puntajes docente/padres) y chr8q24.22 (LD multipunto=4,54; puntajes sólo de los padres), respectivamente. Los análisis de asociación del genoma completo o centrados en el ligamiento no detectaron variantes comunes que contribuyan a la capacidad de respuesta social.

Conclusiones: Las distribuciones diferenciadas por sexo de los puntajes de la Escala de Capacidad de Respuesta Social en familias multiplex con autismo probablemente reflejan mecanismos que contribuyen a la proporción de hombres y mujeres con autismo observada en la población general y forman una expresión específica cuantitativa de la reducida penetrancia de la predisposición heredada al trastorno del espectro autista en las mujeres. La identificación de dos *loci* fuertes para la capacidad de respuesta social valida el enfoque del endofenotipo para la identificación de variantes genéticas que contribuyen a rasgos complejos como el trastorno del espectro autista. Mientras que las mutaciones causales todavía no se han identificado, estos hallazgos son consistentes con la segregación de variantes genéticas raras que influyen la capacidad de respuesta social y enfatizan el papel cada vez más reconocido de las variantes raras heredadas en la arquitectura genética del trastorno del espectro autista.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:266–275)

Desarrollo de la reactividad de la amígdala durante la adolescencia: Efectos del historial familiar de depresión y eventos de vida estresantes

Johnna R. Swartz, Ph.D.; Douglas E. Williamson, Ph.D.; Ahmad R. Hariri, Ph.D.

Objetivo: Si bien se observa reactividad aumentada de la amígdala en pacientes con depresión mayor, persisten dos vacíos críticos en nuestro conocimiento. En primer lugar, no está claro si la reactividad aumentada de la amígdala es una vulnerabilidad premórbida o una consecuencia del trastorno. En segundo lugar, no se sabe cómo ni cuándo se desarrolla este fenotipo neural. Los autores se propusieron abordar estos vacíos evaluando el desarrollo de la reactividad de la amígdala relacionada con estímulos amenazantes en adolescentes con riesgo alto o bajo de depresión, con base en el historial familiar, antes del inicio del trastorno.

Método: Al inicio del estudio, y nuevamente 2 años más tarde, los adolescentes (inicialmente de entre 11 y 15 años) participaron en un paradigma de IRM funcional que provocaba la reactividad de la amígdala relacionada con estímulos amenazantes. Después de un control de calidad, se disponía de información de 232 adolescentes en la onda 1 y de 197 adolescentes en la onda 2; Se tenían datos longitudinales que cumplían el control de calidad en ambas ondas, de 157 de estos participantes. El cambio en la reactividad de la amígdala

se evaluó como función del historial familiar de depresión y de la severidad de los eventos de vida estresantes.

Resultados: La reactividad de la amígdala relacionada con estímulos amenazantes aumentó con la edad en los participantes con un historial familiar positivo independientemente de la severidad del estrés que reportaran, y aumentó en los adolescentes con un historial familiar negativo que reportaron estrés relativamente severo. Estos cambios en la reactividad de la amígdala con la edad ocurrieron en la ausencia de trastornos clínicos o de aumento de los síntomas depresivos.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que la reactividad aumentada de la amígdala emerge durante la adolescencia, antes del desarrollo de la depresión, como función del riesgo familiar o, en la ausencia de riesgo familiar, de eventos de vida estresantes.

(Am J Psychiatry 2015; 172:276–283)

Neuroimágenes funcionales de los hábitos de evitación en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo

Claire M. Gillan, Ph.D.; Annemieke M. Apergis-Schoute, Ph.D.; Sharon Morein-Zamir, Ph.D.; Gonzalo P. Urcelay, Ph.D.; Akeem Sule, M.B.B.S., M.R.C.Psych.; Naomi A. Fineberg, M.A., M.R.C.Psych.; Barbara J. Sahakian, Ph.D.; Trevor W. Robbins, Ph.D.

Objetivo: El propósito de este estudio fue determinar los correlatos neurales de la formación excesiva de hábitos en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). El objetivo de los autores fue evaluar la convergencia neurobiológica con la fisiopatología conocida del TOC e inferir, con base en las anomalías en la activación cerebral, si estos hábitos surgen de la disfunción en el sistema orientado a logros o sistema de hábitos.

Método: Treinta y siete pacientes con TOC y 33 sujetos sanos de comparación aprendieron a evitar shocks mientras se les hacía una resonancia magnética. Después de cuatro bloques de entrenamiento, los autores evaluaron si la respuesta de evasión se había convertido en un hábito, eliminando la amenaza de shock y midiendo la evasión continua. Se evaluaron las diferencias en la actividad cerebral relacionadas con las tareas, en tres regiones (el caudado, el putamen y la corteza orbitofrontal media) con un umbral de $<0,05$ (*family-wise error* corregido).

Resultados: Se observó formación excesiva de hábitos en pacientes con TOC, que está asociada con hiperactivación en el

caudado. La activación en esta región también se asoció con las evaluaciones subjetivas de la urgencia aumentada de realizar hábitos. Los sujetos con TOC, como grupo, mostraron hiperactivación en la corteza orbitofrontal media durante la adquisición de la evitación; sin embargo, esto no estuvo directamente relacionado con la formación de hábitos.

Conclusiones: Los pacientes con TOC exhibieron hábitos excesivos, que estaban asociados con la hiperactivación en una región clave implicada en la fisiopatología del TOC, el núcleo caudado. Estudios anteriores indican que esta región es importante para el comportamiento orientado a los logros, lo que sugiere que los sesgos en la formación de hábitos en el TOC pueden ser un resultado de los déficits de este sistema más que diferencias en la creación de los propios hábitos estímulo-respuesta.

(*Am J Psychiatry* 2015; 172:284–293)