

PERSPECTIVAS

EDITORIALES

- 913** La evolución del meta-análisis en la investigación en psicoterapia
Barbara Milrod, M.D.
- 915** De la epidemiología a las intervenciones y viceversa
Carlos Blanco, M.D., Ph.D., et al.
- 917** Para mujeres con TDPM, los cambios agudos en los esteroides ováricos, pero no en niveles altos constantes, precipitan los síntomas
Barbara L. Parry, M.D.
- 920** La clozapina reduce la mortalidad por todas las causas
John M. Kane, M.D.

CONFERENCIA DE CASO CLÍNICO

- 922** Orientación engañosa basada en las pruebas farmacogenómicas
Tahir Rahman, M.D., et al. [EMC](#) • [AUDIO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)

PERSPECTIVAS EN SALUD MENTAL GLOBAL

- 925** Un estudiante musulmán de posgrado atrapado por la prohibición de viajar
Rania Awaad, M.D. [GUÍAS CLÍNICAS](#)

REVISIÓN Y RESEÑAS

- 927** Sesenta años de ensayos de medicamentos antipsicóticos controlados por placebo en esquizofrenia aguda: Revisión sistemática, meta-análisis bayesiano y meta-regresión de predictores de eficacia
Stefan Leucht, M.D., et al. [GUÍAS CLÍNICAS](#)

NUEVAS INVESTIGACIONES

ARTÍCULOS

- 943** Terapia psicodinámica: ¿Tan eficaz como otros tratamientos con apoyo empírico? Un meta-análisis para evaluar la equivalencia de los resultados
Christiane Steinert, Ph.D., et al. [EDITORIAL](#) • [EMC](#) • [AUDIO](#) • [VIDEO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)
- 954** El efecto protector del embarazo en el riesgo de abuso de drogas: Un análisis de población, co-familiar, co-cónyuge e intra-sujeto
Kenneth S. Kendler, M.D., et al. [EDITORIAL](#) • [AUDIO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)
- 963** Heterogeneidad genética en los síntomas depresivos después de la muerte de un cónyuge: Análisis de la puntuación poligénica del Estudio de Salud y Jubilación de los EE.UU.
Benjamin W. Domingue, Ph.D., et al. [VIDEO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)
- 971** Respuesta neural independiente y dependiente del estado al estrés psicológico en la depresión actual y remitida
Qingsen Ming, M.D., Ph.D., et al. [GUÍAS CLÍNICAS](#)
- 980** Síntomas del trastorno disfórico premenstrual después de la supresión ovárica: Causados por cambio en los niveles de esteroides ováricos, pero no por niveles estables continuos
Peter J. Schmidt, M.D., et al. [EDITORIAL](#) • [AUDIO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)

990 Mortalidad y autolesión asociadas a la clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento

Theresa Wimberley, Ph.D., et al. EDITORIAL • EMC • AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS

COMUNICADOS Y ACTUALIZACIONES

CARTAS AL EDITOR

999 ¿Qué decir sobre la exposición fetal al alcohol?

Carl C. Bell, M.D., Radhika Chimata, M.A., M.D.

999 Se necesita un foco mas amplio para comprender los efectos del entorno perinatal en el neurodesarrollo infantil: Respuesta a Bell y Chimata

Kieran J. O'Donnell, Ph.D., Michael J. Meaney, Ph.D.

1001 ¿Se evalúan los trastornos de personalidad en las personas jóvenes?

Christopher C. Conway, Ph.D., et al.

1001 Catatonia recurrente por abstinencia de benzodiazepinas en un adulto mayor

Lindsay G. Lebin, M.D., Joseph M. Cerimele, M.D., M.P.H.

RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS

1003 Hearing Voices: The History of Psychiatry in Ireland [Oyendo voces: La historia de la psiquiatría en Irlanda]

John S. McIntyre, M.D.

1004 The Finest Traditions of My Calling: One Physician's Search for the Renewal of Medicine [Las mejores tradiciones de mi vocación: La búsqueda de un médico de la renovación de la medicina]

Michael Redinger, M.D., M.A.

1005 Libros recibidos

ACTOS OFICIALES

1006 Informes del Concejo de la APA

OTROS TEMAS DE INTERÉS

1023 Educación Médica Continuada

Cubierta: [As findings accumulate from genome-wide association studies, scientists are beginning to examine moderators of these associations. Rather than examining the genetic factors that could influence vulnerability to depression following a stressor, Domingue and colleagues (p. 963) examined the way in which genetic factors could protect against depression following a significant life stressor, death of a spouse. (Images by Kentoh and Rawpixel, Shutterstock.com)]

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/board-certification/a-trusted-credential/based-on-core-competencies/

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

AUDIO Highlighted in AJP Audio, a downloadable .mp3 file available at ajp.psychiatryonline.org

EMC A course covering the content of this article is available online for paid subscribers to the AJP EMC Course program

EDITORIAL Discussed in one of the issue's editorials

GUÍAS CLÍNICAS Guías clínicas provided on the English table of contents

VIDEO Highlighted online by Deputy Editor Daniel S. Pine, M.D.

Sesenta años de ensayos de medicamentos antipsicóticos controlados por placebo en esquizofrenia aguda: Revisión sistemática, meta-análisis bayesiano y meta-regresión de predictores de eficacia

Stefan Leucht, M.D., Claudia Leucht, M.D., Maximilian Huhn, M.D., Anna Chaimani, Ph.D., Dimitris Mavridis, Ph.D., Bartosz Helfer, M.Sc., Myrto Samara, M.D., Matteo Rabaioli, Susanne Bacher, Andrea Cipriani, M.D., Ph.D., John R. Geddes, M.D., Georgia Salanti, Ph.D., John M. Davis, M.D.

Objetivo: La eficacia de los antipsicóticos puede haber disminuido en las últimas décadas. Los autores presentan un meta-análisis de todos los ensayos controlados con placebo en pacientes con exacerbaciones agudas de esquizofrenia e investigan cuáles de las características de los ensayos han cambiado con los años y cuáles son moderadoras de las diferencias de la eficacia del medicamento y del placebo.

Método: La búsqueda incluyó varias bases de datos electrónicas. Los resultados fueron la eficacia general (resultado primario); las tasas de respuesta y de deserción; los síntomas positivos, negativos y depresivos; la calidad de vida; el funcionamiento; y los principales efectos secundarios. Los potenciales moderadores de la eficacia se analizaron con meta-regresión.

Resultados: Los análisis incluyeron 167 ensayos controlados, aleatorizados y doble ciegos, con 28.102 pacientes mayoritariamente crónicos. La diferencia media estandarizada (DME) para la eficacia general fue 0,47 (intervalo creíble del 95%: 0,42, pero la DME quedó reducida a 0,38 después de tener en cuenta los efectos de los ensayos pequeños y el sesgo de las publicaciones. Hubo una respuesta por lo menos «mínima» en 51% del grupo en antipsicóticos versus

30% en el grupo placebo, y en 23% versus 14%, la respuesta fue «buena». Los síntomas positivos (DME 0,45) mejoraron más que los síntomas negativos (DME 0,35) y la depresión (DME 0,27). La calidad de vida (DME 0,35) y el funcionamiento (DME 0,34) mejoraron incluso a corto plazo. Los antipsicóticos difirieron substancialmente en efectos secundarios. De los predictores de respuesta analizados, 16 características de los ensayos cambiaron a lo largo de las décadas. Sin embargo, en una meta-regresión multivariable, solamente el patrocinio de la industria y la mayor respuesta al placebo fueron moderadores significativos de los tamaños del efecto. La respuesta a los medicamentos se mantuvo estable a lo largo del tiempo.

Conclusiones: Aproximadamente el doble de pacientes mejoraron con antipsicóticos en comparación con el placebo, pero solamente una minoría tuvieron una respuesta buena. Los tamaños de efecto se redujeron por el patrocinio de la industria y la creciente respuesta al placebo, sin que disminuyera la respuesta a la medicación. El desarrollo de medicamentos se puede beneficiar de muestras más pequeñas pero de pacientes mejor seleccionados.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:927–942)

Terapia psicodinámica: ¿Tan eficaz como otros tratamientos con apoyo empírico? Un meta-análisis para evaluar la equivalencia de los resultados

Christiane Steinert, Ph.D., Thomas Munder, Ph.D., Sven Rabung, Ph.D., Jürgen Hoyer, Ph.D., Falk Leichsenring, D.Sc.

Objetivo: La farmacoterapia, la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia psicodinámica son los tratamientos más frecuentes para los trastornos mentales. Sin embargo, todavía no está claro si la terapia psicodinámica es tan eficaz como otros tratamientos que cuentan con apoyo empírico. Por eso, por primera vez se evaluó formalmente la equivalencia en eficacia de la terapia psicodinámica y de tratamientos establecidos. Los autores controlaron los efectos de la preferencia de los investigadores e incluyeron representantes de la terapia psicodinámica y de la TCC, los principales tratamientos psicoterapéuticos rivales (colaboración adversa).

Método: Los autores aplicaron los criterios formales para evaluar la equivalencia, que incluyen una prueba particularmente estricta: definir a priori un margen compatible con la equivalencia ($g=0,25$), utilizar el procedimiento de prueba unilateral y asegurar la eficacia del comparador. Evaluadores independientes evaluaron los tamaños de efecto, la calidad del estudio y la preferencia de los investigadores. Una búsqueda sistemática de literatura utilizó los siguientes criterios: un ensayo controlado aleatorizado de terapia psicodinámica guiada manualmente en adultos, la evaluación de la terapia

psicodinámica en comparación con un tratamiento con eficacia establecido para el trastorno estudiado, y la aplicación de medidas de resultados confiables y válidas. El resultado primario fue «síntomas objeto» (p. ej., síntomas depresivos en los trastornos depresivos).

Resultados: Se incluyeron 23 ensayos controlados aleatorizados con 2.751 pacientes. La calidad media del estudio fue buena, como lo demostraron métodos de calificación confiables. Los análisis estadísticos mostraron equivalencia de la terapia psicodinámica con respecto a las condiciones de comparación para los síntomas objeto en el post-tratamiento ($g=-0,153$, IC de equivalencia 90% = $-0,227$ a $-0,079$) y en el seguimiento ($g=-0,049$, IC de equivalencia 90% = $-0,137$ a $-0,038$) porque ambos ICs estaban incluidos en el intervalo de equivalencia ($-0,25$ a $0,25$).

Conclusiones: Los resultados sugieren una equivalencia de la terapia psicodinámica y los tratamientos con eficacia establecida. En futuras investigaciones debería investigarse quién se beneficia más de cada tratamiento.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:943–953)

El efecto protector del embarazo en el riesgo de abuso de drogas: Un análisis de población, co-familiar, co-cónyuge e intra-sujeto

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

Objetivo: El objetivo de los autores fue determinar si el embarazo es un motivador intrínseco para el cese del abuso de drogas.

Método: Los autores realizaron análisis prospectivos de cohorte, co-parentesco co-cónyuge e intra-sujeto, de registro por abuso de drogas durante el embarazo en mujeres suecas nacidas entre 1980 y 1990 que dieron a luz entre los 20 y los 35 años (N=149.512). Se evaluó el abuso de drogas a partir de los registros médico, criminal y farmacéutico.

Resultados: En la población, las tasas de abuso de drogas fueron más bajas durante el embarazo (*odds ratio* no ajustado=0,67; IC 95%=0,60–0,74). En comparación con los resultados de la población, la asociación negativa entre el embarazo y el abuso de drogas fue moderadamente más fuerte en primos (*odds ratio*=0,49; IC 95%=0,39–0,62) y substancialmente más fuerte en hermanos (*odds ratio*=0,35; IC 95%=0,24–0,51) discordantes para el embarazo. El *odds ratio* estimado para abuso de drogas en gemelos monocigóticos discordantes en el embarazo fue incluso más fuerte, a 0,17 (IC 95%=0,10–0,31). En las medidas intra-sujeto, el *odds ratio* para el abuso de drogas durante el embarazo en comparación con un intervalo pre-embarazo equivalente fue similar al que se observó en los gemelos monocigóticos discordantes en el embarazo, a 0,22 (IC 95%=0,19–0,26). En comparación

con los padres que cohabitan, las madres tuvieron una mayor reducción del riesgo de abuso de drogas durante el embarazo (*odds ratio*=0,40, IC 95%=0,34–0,47). El embarazo fue más protector en mujeres que tuvieran padres con un bajo nivel de educación y que no cohabitaran con un padre que estuviera abusando de las drogas activamente. En comparación con la línea base antes del embarazo, los análisis intra-sujeto indican que el riesgo de abuso de drogas también se reduce substancialmente en el periodo de post-parto, por ejemplo, el *odds ratio* para los días 0-242 de post-parto fue 0,13 (IC 95%=0,11–0,16).

Conclusiones: El riesgo de abuso de drogas en las mujeres disminuye substancialmente durante el embarazo. Múltiples análisis sugieren que esta asociación es principalmente causal, lo que indica que el embarazo es efectivamente un fuerte motivador intrínseco para el cese del abuso de drogas. Efectos protectores fuertes similares pueden estar presentes en el periodo de post-parto inmediato. Nuestros resultados tienen implicaciones para nuestros modelos etiológicos de abuso de drogas y especialmente para los programas de gestión de contingencia que buscan reducir el riesgo de abuso de drogas.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:954–962)

Heterogeneidad genética en los síntomas depresivos después de la muerte de un cónyuge: Análisis de la puntuación poligénica del Estudio de Salud y Jubilación de los EE.UU.

Benjamin W. Domingue, Ph.D., Hexuan Liu, Ph.D., Aysu Okbay, Ph.D., Daniel W. Belsky, Ph.D.

Objetivo: La experiencia de eventos vitales estresantes está asociada con el riesgo de depresión. Sin embargo, muchos individuos expuestos no desarrollan la depresión. Una hipótesis polémica es que los factores genéticos influyen en la vulnerabilidad a la depresión después del estrés. Esta hipótesis a menudo se prueba con un modelo de «estrés por diátesis», en el que los genes confieren exceso de vulnerabilidad. Los autores evaluaron una formulación alternativa de este modelo: los genes pueden proteger de los efectos depresogénicos del estrés vital.

Método: La protección genética planteada por esta hipótesis se midió utilizando una puntuación poligénica derivada de un estudio publicado de asociación del genoma completo, del bienestar subjetivo. Los autores evaluaron si los adultos mayores casados que tenían puntuaciones poligénicas altas eran menos vulnerables a los síntomas depresivos después de la muerte de su cónyuge, en comparación con individuos de la misma edad que también hubieran perdido a su cónyuge y que tuvieran puntuaciones poligénicas más bajas. Se analizaron los datos de 8.588 adultos blancos no-hispanicos en el Estudio de Salud y Jubilación (*Health and Retirement*

Study, HRS), un estudio longitudinal representativo de la población de adultos mayores en los Estados Unidos.

Resultados: Los adultos del estudio HRS con puntuaciones poligénicas de bienestar más altas experimentaron menos síntomas depresivos durante el seguimiento. Los que sobrevivieron la muerte de su cónyuge (N=1.647) experimentaron un aumento marcado de síntomas depresivos después de la muerte y volvieron a la línea base en el transcurso de los 2 años siguientes. Tener una puntuación poligénica alta de bienestar protegía de un aumento de síntomas depresivos después de la muerte del cónyuge.

Conclusiones: Los efectos fueron pequeños, y la importancia clínica es incierta, aunque los análisis de la puntuación poligénica puede brindar claves acerca las vías comportamentales que pueden servir como objetivos terapéuticos. Futuros estudios de la interacción entre los genes y el entorno en la depresión se pueden beneficiar del foco en la genética descubierta para factores protectores putativos.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:963–970)

Respuesta neural independiente y dependiente del estado al estrés psicológico en la depresión actual y remitida

Qingsen Ming, M.D., Ph.D., Xue Zhong, Ph.D., Xiaocui Zhang, M.D., Ph.D., Weidan Pu, M.D., Ph.D., Daifeng Dong, M.M.S., Yali Jiang, Ph.D., Yidian Gao, Ph.D., Xiang Wang, M.D., Ph.D., John A. Detre, Ph.D., Shuqiao Yao, M.D., Ph.D., Hengyi Rao, Ph.D.

Objetivo: El estrés es un factor de riesgo importante para el trastorno de depresión mayor, y al mismo tiempo la sensibilización al estrés en individuos que han remitido juega un papel esencial en la recurrencia de la depresión. El presente estudio exploró las respuestas neurales independientes del estado (rasgo) y dependientes (estado) al estrés psicosocial en el trastorno de depresión mayor.

Método: Se administró la tarea *Montreal Imaging Stress Task* durante IRM funcional a 36 pacientes con primer episodio de depresión actual que nunca habían recibido tratamiento, a 33 pacientes con depresión en remisión y a 36 participantes sanos de control, de características demográficas comparables. Se utilizaron análisis de varianza unidireccionales para acceder a las diferencias en las respuestas al estrés en los tres grupos.

Resultados: Tanto los pacientes actualmente deprimidos como los que habían experimentado remisión exhibieron mayores niveles de estrés y respuestas al cortisol más altas que los sujetos control. En comparación con los sujetos control, tanto los pacientes deprimidos como aquellos en remisión exhibieron activación reducida en la corteza pre-

frontal ventromedial y activación aumentada en el precúneo. Los cambios en la activación de la corteza prefrontal ventromedial inducidos por estrés estuvieron correlacionados negativamente con los aumentos de cortisol en los tres grupos. Se encontraron otras activaciones aumentadas en la corteza prefrontal dorsolateral y en el estriado bilateral en pacientes en remisión en comparación con los sujetos control, y la activación en estas regiones estuvo correlacionada inversamente con los síntomas depresivos en el grupo en remisión.

Conclusiones: Estos hallazgos brindan evidencia novedosa en relación a los marcadores de rasgo y de estado de la depresión sobre las respuestas neurales al estrés psicosocial. Los cambios de la activación regional en la corteza prefrontal ventromedial y precúneo pueden reflejar los marcadores de rasgo de la depresión. La hiperactivación en la corteza prefrontal dorsolateral y el estriado pueden representar un mecanismo compensatorio dependiente del estado durante la remisión de la depresión.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:971–979)

Síntomas del trastorno disfórico premenstrual después de la supresión ovárica: Causados por cambio en los niveles de esteroides ováricos, pero no por niveles estables continuos

Peter J. Schmidt, M.D., Pedro E. Martinez, M.D., Lynnette K. Nieman, M.D., Deloris E. Koziol, Ph.D., Karla D. Thompson, R.N., Linda Schenkel, B.S., Paul G. Wakim, Ph.D., David R. Rubinow, M.D.

Objetivo: Los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) son eliminados por la supresión ovárica y simulados por la administración de esteroides ováricos, pero aparecen con niveles de esteroides ováricos indistinguibles de los de las mujeres sin TDPM. De este modo, los síntomas pueden ser provocados tanto por un cambio agudo en los niveles de esteroides ováricos, como por niveles estables por encima de un umbral crítico que juegan un papel permisivo en la expresión de un «marcapasos» afectivo infradiano subyacente. Los autores se propusieron determinar qué condición desencadena los síntomas de TDPM.

Método: El estudio incluyó 22 mujeres con TDPM, de entre 30 y 50 años. Doce mujeres que habían experimentado remisión de los síntomas después de 2-3 meses de supresión ovárica inducida por agonista de GnRH (leuprolida), luego recibieron 1 mes de placebo ciego sencillo (solamente el participante) y después 3 meses de estradiol/progesterona combinados de forma continua. Las medidas de resultado primario fueron auto-evaluaciones y evaluaciones por observadores de la Evaluación de Tensión Premenstrual completadas cada 2 semanas durante las visitas clínicas. Se utilizó ANOVA multivariado con medidas repetidas para modelos mixtos.

Resultados: Tanto las puntuaciones de las autoevaluaciones como las de los observadores en la Evaluación de Tensión Premenstrual aumentaron significativamente (fueron más sintomáticas) durante el primer mes de estradiol/progesterona combinados en comparación con el último mes de leuprolida sola, el mes de placebo y el segundo y el tercer mes de estradiol/progesterona. No hubo diferencias significativas en la gravedad de los síntomas el último mes de leuprolida sola, el mes de placebo, o el segundo y el tercer mes de estradiol/progesterona. Finalmente, las puntuaciones de la Evaluación de Tensión Premenstrual en el segundo y el tercer mes de estradiol/progesterona no difirieron significativamente.

Conclusiones: Los hallazgos demuestran que el cambio de bajos a altos de los niveles de estradiol/progesterona, y no el nivel constante, estuvo asociado con el inicio de los síntomas de TDPM. Vale la pena seguir estudiando los esfuerzos terapéuticos para modular el cambio en los niveles de esteroides próximos a la ovulación.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:980–989)

Mortalidad y autolesión asociadas a la clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento

Theresa Wimberley, Ph.D., James H. MacCabe, Ph.D., Thomas M. Laursen, Ph.D., Holger J. Sørensen, Ph.D., Aske Astrup, M.Sc., Henriette T. Horsdal, Ph.D., Christiane Gasse, Ph.D., Henrik Støvring, Ph.D.

Objetivo: Este estudio examina evaluaciones de mortalidad por todas las causas y de autolesión asociadas al tratamiento con clozapina en individuos con esquizofrenia resistente al tratamiento.

Método: A una cohorte basada en la población, de 2370 individuos con esquizofrenia resistente al tratamiento después del 1 de enero de 1996, se le hizo seguimiento hasta la muerte, el primer episodio de autolesión o salida del estudio hasta el 1 de junio de 2013. Para analizar el tiempo hasta la muerte por todas las causas y el tiempo hasta el primer episodio de autolesión se utilizaron modelos de regresión de Cox con tratamiento de tiempo variable, ajustados por co-variables clínicas y sociodemográficas.

Resultados: La tasa de mortalidad por todas las causas fue más alta para los pacientes que no recibieron clozapina en comparación con los que sí recibieron clozapina (cociente de riesgo [*hazard ratio*]: 1,88, intervalo de confianza [IC] 95%: 1,16–3,05). Esto fue marcado principalmente por periodos sin tratamiento con antipsicóticos (*hazard ratio*: 2,50, IC 95%: 1,50–4,17), con mortalidad más alta no significativa du-

rante el tratamiento con otros antipsicóticos (*hazard ratio*: 1,45, IC 95%: 0,86–2,45). Se observó exceso de mortalidad en el año después de la discontinuación de la clozapina (*hazard ratio*: 2,65, IC 95%: 1,47–4,78). La tasa de autolesión fue más alta para los antipsicóticos distintos a la clozapina que para la clozapina (*hazard ratio*: 1,36, IC 95%: 1,04–1,78).

Conclusiones: Los resultados demuestran una tasa de mortalidad casi dos veces más alta en los individuos con esquizofrenia resistente al tratamiento no tratados con clozapina en comparación con los individuos tratados con clozapina. Adicionalmente, los resultados sugieren un efecto perjudicial de otros antipsicóticos en relación a la autolesión comparados con la clozapina. Falta investigar hasta qué punto la mortalidad excesiva observada después de discontinuar la clozapina puede resultar de la confusión por la no-adherencia y otros factores no observados, y hasta qué punto está mediada por efectos adversos de exposición reciente a la clozapina o por el deterioro de la salud física o mental causado por la discontinuación de la clozapina.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:990–998)