

PERSPECTIVAS

EDITORIALES

- 303** ¿Puede la terapia cognitiva computarizada convertirse en una opción de primera línea para la prevención y el tratamiento de los trastornos mentales?
Keith M. Kendrick, Ph.D., Dezhong Yao, Ph.D.
- 305** Post Hoc, Ergo Propter Hoc
E. Jane Costello, Ph.D.
- 307** Las alucinaciones predicen la recaída después de discontinuar la risperidona en pacientes con enfermedad de Alzheimer y psicosis o agitación
Helen Lavretsky, M.D., M.S.
- 309** Reducción del consumo de alcohol por medio del manejo de contingencias y verificación utilizando un biomarcador urinario
R. De La Garza, II, Ph.D.

PERSPECTIVAS EN SALUD MENTAL GLOBAL

- 311** Atención a los refugiados sirios en Portland, Oregon
Omar Reda, M.D. **GUÍAS CLÍNICAS**

CONFERENCIA DE CASO CLÍNICO



- 313** Trastorno dismórfico corporal en pacientes con trastornos del espectro autista: Una reflexión del aumento del procesamiento local y la atención en el yo
Sara B. Vasudeva, M.D., Eric Hollander, M.D. **GUÍAS CLÍNICAS**

IMÁGENES EN PSIQUIATRÍA

- 317** Edvard Munch, 1863–1944
Laura Fusar-Poli, M.D., et al.

RESÚMENES Y RESEÑAS



- 319** Los orígenes fetales de la salud mental: Los orígenes del desarrollo de la hipótesis de salud y enfermedad
Kieran J. O'Donnell, Ph.D., Michael J. Meaney, Ph.D. **EMC • AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS**

NUEVAS INVESTIGACIONES

ARTÍCULOS

- 329** Entrenamiento computarizado en adultos mayores con deterioro cognitivo leve o demencia: Revisión sistemática y meta-análisis
Nicole T.M. Hill, M.B.MSc., et al. **EDITORIAL • EMC • AUDIO • VIDEO • GUÍAS CLÍNICAS**
- 341** El riesgo de viraje a manía por el tratamiento con metilfenidato en trastorno bipolar
Alexander Viktorin, Ph.D., et al. **AUDIO • VIDEO • GUÍAS CLÍNICAS**
- 349** Los orígenes de los déficits cognitivos en los niños victimizados: Implicaciones para neurocientíficos y clínicos
Andrea Danese, M.D., Ph.D., et al. **EDITORIAL • EMC • AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS**
- 362** Predicción de recaída después de discontinuar el tratamiento con antipsicóticos en la enfermedad de Alzheimer: El papel de las alucinaciones
Anjali N. Patel, D.O., et al. **EDITORIAL • AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS**
- 370** Un ensayo controlado aleatorizado del manejo de contingencias basado en etilglucuronido para pacientes ambulatorios que tienen trastornos por consumo de alcohol concurrentes con una enfermedad mental grave
Michael G. McDonell, Ph.D., et al. **EDITORIAL • AUDIO**

378 Mejora dopaminérgica de la respuesta estriatal a las recompensas en la depresión mayor

Roe Admon, Ph.D., et al.

387 Identificación de dos endofenotipos heredables comunes en varios trastornos para el síndrome de Tourette

Sabrina M. Darrow, Ph.D., et al.

COMUNICADOS Y ACTUALIZACIONES

CARTAS AL EDITOR

397 En busca de esquemas de tratamiento óptimos para la TEC longitudinal

Keith G. Rasmussen, M.D.

397 Un paso hacia la optimización de los esquemas de tratamiento óptimos para la TEC de continuación: Respuesta a Rasmussen

Charles H. Kellner, M.D., et al.

398 Dimensiones espirituales de la prevención del suicidio

Barbara L. Parry, M.D.

398 Aspectos espirituales de los esfuerzos para la prevención del suicidio: Respuesta a Parry

J. Michael Bostwick, M.D.

RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS

400 Treating the Other Third: Vicissitudes of Adolescent Development and Therapy [Tratamiento del otro tercio: Vivisitudes del desarrollo y terapia de los adolescentes]

Lawrence Hartmann, M.D.

401 Hodges' Frontotemporal Dementia, Second Edition [La demencia frontotemporal de Hodges, Segunda edición]

Sheldon Benjamin, M.D., Joseph M. Keating, M.D.

OTROS TEMAS DE INTERÉS

399 Declaraciones de los editores

402 [Correction]

403 Educación Médica Continuada

Cubierta: [Hill and colleagues (p. 329) provide new data suggesting a small to moderate effect of computerized cognitive training for global cognition and several specific domains in older adults with mild cognitive impairment. (Image: Shutterstock)]

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

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.



Los orígenes fetales de la salud mental: Los orígenes del desarrollo de la hipótesis de salud y enfermedad

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

La calidad del crecimiento y desarrollo fetales predice el riesgo de varias enfermedades crónicas no contagiosas. Estas observaciones forman la base de la hipótesis de los «orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad», que sugiere que las señales intrauterinas que comprometen el crecimiento fetal también «programan» la diferenciación de tejidos en tal forma que predisponen a futuras enfermedades. El crecimiento fetal también predice el riesgo de posterior psicopatología. Estos hallazgos se equiparan con los de estudios que muestran que el bienestar emocional materno prenatal igualmente predice el riesgo de posterior psicopatología. Considerados conjuntamente, estos hallazgos forman la base de los modelos integrativos de neurodesarrollo fetal, que proponen que la adversidad materna prenatal opera a través de las vías biológicas asociadas con el crecimiento fetal para programar el neurodesarrollo. Los autores revisan la literatura y encuentran poco apoyo para estos modelos integrados. Tanto la ansiedad como la depresión y el estrés maternos influ-

yen en el neurodesarrollo, pero muestran asociaciones modestas o débiles, o no muestran ninguna asociación con los mediadores del estrés (por ejemplo, los glucocorticoides) ni con el crecimiento fetal. Por el contrario, parece que el desarrollo fetal comprometido establece un estado «meta-plástico» que aumenta la sensibilidad a las influencias postnatales. También sigue habiendo gran preocupación porque los estudios observacionales que asocian el crecimiento fetal o la salud mental de la madre con los resultados del neurodesarrollo no explican los factores genéticos subyacentes. Finalmente, si bien se ha dedicado mucha atención a la relación que se observa entre el crecimiento fetal y la salud en la edad adulta, sigue sin determinarse la importancia clínica de estas asociaciones, que constituyen tanto promesas como retos importantes para futuros estudios de los orígenes fetales de la salud mental.

(Am J Psychiatry 2017; 174:319–328)

Entrenamiento computarizado en adultos mayores con deterioro cognitivo leve o demencia: Una revisión sistemática y un meta-análisis

Nicole T.M. Hill, M.BMSc., Loren Mowszowski, D.Psych., Sharon L. Naismith, D.Psych., Verity L. Chadwick, B.Sc. (Hons.), Michael Valenzuela, Ph.D., Amit Lampit, Ph.D.

Objetivo: Meta-análisis anteriores indican que el entrenamiento cognitivo computarizado (ECC) es una intervención segura y eficaz para la cognición en adultos mayores. Sin embargo, la eficacia varía en diferentes poblaciones y dominios cognitivos, y se sabe poco sobre la eficacia del ECC en personas con deterioro cognitivo leve o demencia.

Método: Los autores realizaron búsquedas de ensayos controlados aleatorizados de ECC en adultos mayores con deterioro cognitivo leve o demencia, en Medline, Embase, PsychINFO, CINAHL y CENTRAL hasta el 1 de julio de 2016. Se separó la cognición general, los dominios cognitivos individuales, la función psicosocial y las actividades cotidianas para los ensayos de deterioro cognitivo leve y demencia.

Resultados: El efecto general en la cognición en deterioro cognitivo leve en 17 ensayos fue moderado (g de Hedges=0,35; IC 95%=0,20–0,51). No se encontró evidencia de sesgo de publicación o de diferencias entre ensayos con

control activo o pasivo. Se encontraron efectos de pequeños a moderados en la cognición global, la atención, la memoria de trabajo, el aprendizaje y la memoria, con la excepción de la memoria no verbal, y para el funcionamiento psicológico, incluyendo los síntomas depresivos. En demencia, se encontraron efectos significativos en la cognición general ($k=11$; $g=0,26$; IC 95%=0,01–0,52) y en las habilidades visuales espaciales, pero se dieron en ensayos de realidad virtual o Nintendo Wii.

Conclusiones: El ECC es eficaz en la cognición global, dominios cognitivos selectos y el funcionamiento psicosocial en personas con deterioro cognitivo leve. Por lo tanto, esta intervención garantiza ensayos a futuro y de mayor escala para examinar los efectos en la conversión a demencia. En contraste, la evidencia de la eficacia en personas con demencia es débil y se limita a ensayos de tecnologías de inmersión.

(Am J Psychiatry 2017; 174:329–340)

El riesgo de viraje a manía por el tratamiento con metilfenidato en trastorno bipolar

Alexander Viktorin, Ph.D., Eleonore Rydén, M.D., Ph.D., Michael E. Thase, M.D., Zheng Chang, Ph.D., Cecilia Lundholm, M.Sc., Brian M. D'Onofrio, Ph.D., Catarina Almqvist, M.D., Ph.D., Patrik K.E. Magnusson, Ph.D., Paul Lichtenstein, Ph.D., Henrik Larsson, Ph.D., Mikael Landén, M.D., Ph.D.

Objetivo: El objetivo de los autores fue determinar el riesgo de viraje a manía asociado con el metilfenidato, utilizado ya sea como monoterapia o con un estabilizador del ánimo concomitante, en pacientes con trastorno bipolar.

Método: A partir de registros nacionales suecos relacionados entre sí, los autores identificaron 2.307 adultos con trastorno bipolar que iniciaron terapia con metilfenidato entre 2006 y 2014. Se dividió la cohorte en dos grupos: los que recibían tratamiento con un estabilizador del ánimo concomitante y los que lo recibían sin ningún estabilizador del ánimo. Para ajustar las variables de confusión específicas de cada individuo, incluyendo la severidad del trastorno, la composición genética y los factores tempranos del entorno, se utilizaron análisis de regresión de Cox, teniendo en cuenta cada individuo para comparar la tasa de manía (definida como hospitalización por manía o una nueva dispensación del estabilizador del ánimo), en los tres primeros meses (meses 0–3) o entre los meses 3 y 6 después posteriores al inicio de la medicación después de períodos sin tratamiento.

Resultados: Los pacientes en monoterapia con metilfenidato mostraron una tasa elevada de episodios maníacos en

los 3 meses a partir del inicio de la medicación (cociente de riesgo=6,7 IC 95%=2,0–22,4) con resultados similares para los 3 meses siguientes. En contraste, para los pacientes que tomaron estabilizadores del ánimo, el riesgo de manía fue menor después de haber iniciado el metilfenidato (cociente de riesgo=0,6; IC 95%=0,4–0,9). Se observaron resultados comparables cuando se tuvieron en cuenta solamente las hospitalizaciones por manía.

Conclusiones: No se encontró evidencia de una asociación positiva entre metilfenidato y el viraje a manía por motivo del tratamiento en pacientes con trastorno bipolar que estuvieran recibiendo un estabilizador del ánimo de manera concomitante. Esto es importante clínicamente porque hasta un 20% de personas con trastorno bipolar sufren de TDAH comórbido. Dado el marcado aumento del cociente de riesgo de manía después del inicio de metilfenidato en pacientes bipolares que no toman estabilizadores del ánimo, es necesaria una evaluación minuciosa para descartar el trastorno bipolar antes de iniciar la monoterapia con psicoestimulantes.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:341–348)

Los orígenes de los déficits cognitivos en los niños victimizados: Implicaciones para neurocientíficos y clínicos

Andrea Danese, M.D., Ph.D., Terrie E. Moffitt, Ph.D., Louise Arseneault, Ph.D., Ben A. Bleiberg, B.S., Perry B. Dinardo, B.A., Stephanie B. Gandelman, B.S., Renate Houts, Ph.D., Antony Ambler, M.Sc., Helen L. Fisher, Ph.D., Richie Poulton, Ph.D., Avshalom Caspi, Ph.D.

Objetivo: Los individuos que reportan una historia de victimización por violencia en la infancia muestran deterioro de la función cerebral. Sin embargo, la importancia clínica, la reproducibilidad y la causalidad de estos hallazgos son cuestionadas. Los autores utilizan datos de dos estudios de cohortes grandes para abordar directamente estas preguntas de investigación.

Método: Los autores evaluaron la asociación entre las medidas de victimización por violencia en la infancia recogidas de manera prospectiva y las funciones cognitivas en la niñez, la adolescencia y la edad adulta en 2.232 participantes del estudio E-Risk del Reino Unido y 1.037 participantes del estudio Dunedin de Nueva Zelanda, a quienes se les hizo seguimiento desde su nacimiento hasta los 18 y los 38 años, respectivamente. Se utilizaron múltiples medidas de victimización y cognición, y se hicieron comparaciones de las puntuaciones cognitivas para victimización en los gemelos discordantes.

Resultados: Las personas expuestas a victimización en la infancia tuvieron deterioros generalizados en funciones cognitivas clínicamente relevantes, incluyendo la inteligencia

general, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento, la memoria, el razonamiento perceptual y la comprensión verbal en la adolescencia y la edad adulta. Sin embargo, los déficits cognitivos observados en los individuos victimizados fueron mayormente explicados por déficits cognitivos anteriores a la victimización en la infancia y por riesgos genéticos y ambientales coexistentes.

Conclusiones: Los hallazgos de dos cohortes de nacimiento representativas de la población, que suman más de 3.000 individuos nacidos con 20 años de diferencia y a 20.000 kilómetros de distancia, sugieren que la asociación entre la victimización por violencia en la infancia y la posterior cognición, en su mayor parte no es casual, en contra de las interpretaciones convencionales. Estos hallazgos apoyan la adopción de un enfoque más prudente para la inferencia causal en la neurociencia del estrés. Clínicamente, los déficits cognitivos se deberían conceptualizar como factores individuales de riesgo de victimización y como potenciales rasgos que complican el tratamiento.

(Am J Psychiatry 2017; 174:349–361)

Predicción de recaída después de la discontinuación del tratamiento con antipsicóticos en la enfermedad de Alzheimer: El papel de las alucinaciones

Anjali N. Patel, D.O., Seonjoo Lee, Ph.D., Howard F. Andrews, Ph.D., Gregory H. Pelton, M.D., Susan K. Schultz, M.D., David L. Sultzer, M.D., Jacobo Mintzer, M.D., M.B.A., Danilo de la Pena, M.D., Sanjay Gupta, M.D., Sylvia Colon, M.D., Corbett Schimming, M.D., Bruce Levin, Ph.D., D.P. Devanand, M.D.

Objetivo: En la enfermedad de Alzheimer, a menudo se utilizan antipsicóticos por un período, que resulta en alivio de los síntomas, y luego se discontinúan, después de lo que puede darse una recaída. Los autores se propusieron determinar qué síntomas neuropsiquiátricos predicen la recaída.

Método: En el ensayo de Descontinuación de Antipsicóticos en la Enfermedad de Alzheimer, se trató a 180 pacientes con enfermedad de Alzheimer y síntomas de agitación o psicosis con risperidona por 16 semanas, después de las cuales los pacientes que respondieron (N=110) al tratamiento fueron asignados aleatoriamente a continuar con risperidona por 32 semanas, continuar con risperidona por 16 semanas seguidas con un cambio a placebo por otras 16 semanas, o recibir placebo por 32 semanas. Como se reportó anteriormente, la discontinuación de la risperidona se asoció a un riesgo de recaída entre 2 y 4 veces más alto entre las 16 y 32 semanas. En análisis post hoc planeados, los autores examinaron las asociaciones entre los 12 dominios de síntomas en el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI, por sus siglas en inglés) y la recaída en la primera fase de 16 semanas posteriores a la aleatorización.

Resultados: En comparación con los pacientes que no tenían alucinaciones o que tenían alucinaciones leves, los pacientes con alucinaciones severas presentes como síntoma

desde el inicio del estudio tenían muchas más posibilidades de recaer (cociente de riesgo=2,96; IC 95%=1,52- 5,76). Este efecto estuvo presente en el subgrupo con alucinaciones auditivas, pero no en el subgrupo con alucinaciones visuales. Entre los pacientes que tuvieron alucinaciones al inicio del estudio (en la línea basal), 13 de 17 (76,5%) que discontinuaron la risperidona recayeron, en comparación con 10 de 26 (38,5%) que continuaron la risperidona ($p<0,02$). Esta diferencia entre grupos siguió siendo significativa para las alucinaciones severas (77,8%) en comparación con las leves (36%). Las puntuaciones de los dominios del NPI después de la fase inicial de tratamiento abierto no se asociaron con las recaídas.

Conclusiones: Los pacientes con alucinaciones severas al inicio del estudio tuvieron más probabilidades de recaer después de la aleatorización, y la presencia de alucinaciones al inicio del estudio se asoció con un mayor riesgo de recaída después de la discontinuación de la risperidona en comparación con el tratamiento con risperidona ininterrumpido. Para los pacientes con alucinaciones, particularmente alucinaciones auditivas, la discontinuación de los antipsicóticos debe hacerse con prudencia debido al alto riesgo de recaída.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:362–369)

Un ensayo controlado aleatorizado del manejo de contingencias basado en etilglucurónido para pacientes ambulatorios que tienen trastornos por consumo de alcohol concurrentes con una enfermedad mental grave

Michael G. McDonell, Ph.D., Emily Leickly, B.A., Sterling McPherson, Ph.D., Jordan Skalisky, B.A., Debra Srebnik, Ph.D., Frank Angelo, M.A., Roger Vilardaga, Ph.D., Jenny R. Nepom, B.S., B.A., John M. Roll, Ph.D., Richard K. Ries, M.D.

Objetivo: Los autores examinaron si una intervención con manejo de contingencias utilizando el biomarcador de alcohol etilglucurónido (EtG) resultaba en mayor abstinencia de alcohol en pacientes ambulatorios con una enfermedad mental grave concurrente. Los objetivos secundarios fueron determinar si el manejo de contingencias estaba asociado con cambios en el consumo excesivo de alcohol, en el cumplimiento del tratamiento, en el consumo de drogas, en el hábito de fumar, en los síntomas psiquiátricos y en la conducta de riesgo de VIH.

Método: Setenta y nueve pacientes ambulatorios (37% mujeres, 44% no blancos) con una enfermedad mental grave y dependencia del alcohol que seguían un tratamiento normal completaron un período de observación de 4 semanas y fueron asignados aleatoriamente a 12 semanas de manejo de contingencias para muestras de orina EtG-negativas y cumplimiento de tratamiento de su adicción, o solamente refuerzo para la participación en el estudio. El manejo de contingencias incluía la magnitud variable del procedimiento de refuerzo de "ganancia de premios" dependiente de las muestras EtG-negativas (<150 ng/mL) tres veces por semana y regalos semanales por cumplimiento del tratamiento de pacientes ambulatorios. Los resultados de EtG, la prueba de drogas y los auto-informes se evaluaron durante los períodos

de 12 semanas de intervención y de 3 meses de seguimiento.

Resultados: Para los participantes en el manejo de contingencias fue 3,1 veces (IC 95%=2,2–4,5) más probable que les saliera una prueba EtG de orina negativa durante el período de intervención de 12 semanas, y alcanzaron casi 1,5 semanas adicionales de abstinencia de alcohol en comparación con los controles. Los participantes en el manejo de contingencias tuvieron niveles medios de EtG significativamente más bajos, reportaron menos consumo de alcohol y un número inferior de episodios de consumo excesivo de alcohol, y en comparación con los controles, era más probable que las muestras de orina para uso de estimulantes y las muestras de aliento para el consumo de tabaco les salieran negativas. Las diferencias en el auto-reporte de consumo del alcohol se mantuvieron en el seguimiento de 3 meses.

Conclusiones: Este es el primer ensayo aleatorizado que utiliza un biomarcador preciso y validado (EtG) para demostrar la eficacia del manejo de contingencias para la dependencia del alcohol en pacientes ambulatorios con una enfermedad mental grave.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:370–377)

Mejora dopaminérgica de la respuesta estriatal a las recompensas en la depresión mayor

Roe Admon, Ph.D., Roselinde H. Kaiser, Ph.D., Daniel G. Dillon, Ph.D., Miranda Beltzer, B.S., Franziska Goer, B.S., David P. Olson, M.D., Ph.D., Gordana Vitaliano, M.D., Diego A. Pizzagalli, Ph.D.

Objetivo: El trastorno depresivo mayor se caracteriza por una reducida activación estriatal en relación con las recompensas y un aprendizaje disfuncional de las recompensas, presuntamente reflejando una señalización dopaminérgica disminuida. El objetivo de este estudio fue comprobar si un reto farmacológico diseñado para facilitar la transmisión dopaminérgica puede mejorar las respuestas estriatales a las recompensas y mejorar el aprendizaje de recompensas en individuos deprimidos.

Método: En un diseño doble ciego, controlado con placebo, 46 participantes deprimidos no medicados y 43 controles sanos fueron asignados en forma aleatoria a recibir placebo o una sola dosis (50 mg) del antagonista de los receptores D2/D3 amisulprida, del que se cree que aumenta la señalización de dopamina a través del bloqueo de auto-receptores presinápticos. Para investigar los efectos de la transmisión dopaminérgica aumentada en la conducta y en la función estriatal relacionada con las recompensas, se administró una tarea de retraso de incentivo monetario (junto con IRM funcional) y una tarea probabilística de aprendizaje de recompensas, en los picos de absorción de amisulprida.

Resultados: Los participantes deprimidos seleccionaron estímulos que habían sido premiados anteriormente con menor frecuencia que los participantes control, lo que indica un aprendizaje de recompensas reducido, pero dicho efecto no fue modulado por la amisulprida. En relación a los par-

ticipantes deprimidos que recibieron placebo (y los participantes control que recibieron amisulprida), los participantes deprimidos que recibieron amisulprida mostraron mayor activación estriatal y conectividad funcional corticoestriatal potenciada entre el núcleo accumbens y la corteza cingulada media en respuesta a las recompensas monetarias. Una mayor conectividad corticoestriatal en respuesta a las recompensas predijo un mejor aprendizaje de recompensas en los individuos deprimidos que tomaban amisulprida y en los participantes control que tomaban placebo.

Conclusiones: La mejora aguda de la transmisión dopaminérgica potenció la activación estriatal relacionada con las recompensas y la conectividad funcional corticoestriatal en individuos deprimidos, pero no tuvo efectos comportamentales. Considerados conjuntamente, los resultados sugieren que los tratamientos farmacológicos estudiados pueden normalizar los correlatos neurales del procesamiento de recompensas en la depresión. A pesar de los efectos tan agudos que tienen en la función neural, la modificación comportamental puede requerir más exposición crónica. Esto es consistente con informes anteriores que reportan que los efectos antidepresivos de la amisulprida en la depresión aparecen después de una administración sostenida del medicamento.

(Am J Psychiatry 2017; 174:378–386)

Identificación de dos endofenotipos heredables comunes en varios trastornos para el síndrome de Tourette

Sabrina M. Darrow, Ph.D., Matthew E. Hirschtritt, M.D., M.P.H., Lea K. Davis, Ph.D., Cornelia Illmann, Ph.D., Lisa Osiecki, B.A., Marco Grados, M.D., Paul Sandor, M.D., Yves Dion, M.D., Robert King, M.D., David Pauls, Ph.D., Cathy L. Budman, M.D., Danielle C. Cath, M.D., Ph.D., Erica Greenberg, M.D., Gholson J. Lyon, M.D., Ph.D., Dongmei Yu, M.S., Lauren M. McGrath, Ph.D., William M. McMahon, M.D., Paul C. Lee, M.D., M.P.H., Kevin L. Delucchi, Ph.D., Jeremiah M. Scharf, M.D., Ph.D., Carol A. Mathews, M.D., and the Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics

Objetivo: La heterogeneidad fenotípica en el síndrome de Tourette se debe parcialmente a las complejas relaciones genéticas entre el síndrome de Tourette, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La identificación de endofenotipos basados en síntomas comunes de los diferentes diagnósticos puede ser un aporte importante para identificar genes.

Método: Se evaluaron los síntomas del síndrome de Tourette, TOC y TDAH en una muestra de descubierta de 3.494 individuos en un estudio genético. Se realizaron análisis factoriales a nivel de los síntomas y análisis de clases latentes en familias con el síndrome de Tourette y se replicaron en una muestra independiente de 882 individuos. Las clases se caracterizaron por tasas de comorbilidad y la proporción de los padres incluidos. Se estimaron la heredabilidad y la carga genética asociada con el síndrome de Tourette, TOC y TDAH.

Resultados: Los autores identificaron dos fenotipos basados en síntomas comunes en varios trastornos en diferentes análisis: simetría (obsesiones de simetría, nivelación y comprobación; compulsiones de ordenar, contar, escribir y reescribir, tics de escritura repetitivos) y desinhibición (producción de sílabas/palabras, ecolalia/palilalia, coprolalia/copropraxia, y urgencias obsesivas de ofender/mutilar/ser destructivo). Los estimados de heredabilidad para ambos endofenotipos

fueron altos y significativos estadísticamente (factor de desinhibición=0,35; error estándar (SE)=0,03; factor de simetría=0,39; SE=0,03; clase de simetría =0,38; SE=0,10). Las madres de sujetos con síndrome de Tourette tuvieron tasas altas de simetría (49%) pero no de desinhibición (5%). Las puntuaciones de riesgo poligénico derivadas de un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) del síndrome de Tourette estuvieron asociadas de forma significativa con la simetría, mientras que las puntuaciones de riesgo derivadas de un estudio GWAS de TOC no lo estuvieron. Las puntuaciones de riesgo poligénico de TOC estuvieron asociadas de forma significativa con la desinhibición, mientras que las puntuaciones del síndrome de Tourette y del TDAH o lo estuvieron.

Conclusiones: Los análisis identificaron dos endofenotipos heredables relacionados con el síndrome de Tourette que van más allá de los límites diagnósticos tradicionales. El fenotipo de simetría estuvo correlacionado con la carga poligénica del síndrome de Tourette y estuvo presente en las madres no afectadas con Tourette, lo que sugiere que este fenotipo puede reflejar responsabilidad genética que no está capturada por los diagnósticos tradicionales basados en el DSM.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:387–396)