

## PERSPECTIVAS

### EDITORIALES

- 503 En vías a la personalización: Biomarcadores en el escáner cerebral para guiar las intervenciones en depresión**  
*Leanne M. Williams, Ph.D.*
- 506 Involucrar a los pacientes deprimidos: Un paso esencial para optimizar la atención**  
*A. John Rush, M.D.*
- 508 Las paradojas de la recompensa inesperada en la anorexia nerviosa**  
*Kamryn T. Eddy, Ph.D., Franziska Plessow, Ph.D.*
- 510 Las neuronas piramidales corticales muestran una pérdida selectiva de nuevas sinapsis en la esquizofrenia crónica**  
*Joseph T. Coyle, M.D.*

### INTROSPECCIÓN

- 512 Proceso de duelo después de la muerte repentina de un paciente**  
*Pamela Lyss-Lerman, M.D.*

### TRATAMIENTO EN PSIQUIATRÍA



- 513 Colaboración para reducir la tragedia y mejorar los resultados: Aplicación de la ley, psiquiatría y personas que viven con enfermedad mental**  
*Nils Rosenbaum, M.D., et al.* **AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS**

### IMÁGENES EN PSIQUIATRÍA

- 518 Linus Pauling, Ph.D. (1901–1994): Del enlace químico a la civilización**  
*Kenneth J. Weiss, M.D.*

### RESÚMENES Y RESEÑAS



- 520 Irritabilidad en los jóvenes: Un modelo translacional**  
*Melissa A. Brotman, Ph.D., et al.* **EMC • AUDIO • GUÍAS CLÍNICAS**

## NUEVAS INVESTIGACIONES

### ARTÍCULOS

- 533 Conectividad funcional de la corteza cingulada subcallosa y resultados diferenciales como respuesta al tratamiento con terapia cognitivo-conductual o con medicación antidepressiva para el trastorno depresivo mayor**  
*Boadie W. Dunlop, M.D., M.S., et al.* **EDITORIAL • AUDIO • VIDEO • GUÍAS CLÍNICAS**
- 546 Efectos de las preferencias de los pacientes en los resultados en el estudio de Predictores de Remisión en la Depresión para Tratamientos Individuales y Combinados (PreDICT)**  
*Boadie W. Dunlop, M.D., et al.* **EDITORIAL • AUDIO • VIDEO • GUÍAS CLÍNICAS**
- 557 Asociación de la elevada respuesta de error de predicción de recompensas con el aumento de peso en anorexia nerviosa en adolescentes**  
*Marisa DeGuzman, B.A., B.S., et al.* **EDITORIAL • EMC • AUDIO**
- 566 Predictores en las neuroimágenes funcionales de síntomas psicóticos auto-reportados en los adolescentes**  
*Josiane Bourque, M.Sc., et al.*

**576 Identificación de marcadores comportamentales y de desarrollo asociados con anomalías genéticas en el trastorno del espectro autista**

*Somer L. Bishop, Ph.D., et al.* EMC • AUDIO

**586 Pérdida selectiva de espinas pequeñas en esquizofrenia**

*Matthew L. MacDonald, Ph.D., et al.* EDITORIAL

**COMUNICADOS Y ACTUALIZACIONES**

**CARTAS AL EDITOR**

**595 [OCD in College Athletes]**

*Lisa Cromer, Ph.D., et al.*

**597 Asociación y causalidad en imágenes cerebrales: El caso del TOC**

*Dean McKay, Ph.D., et al.*

**597 Asociación y causalidad en imágenes cerebrales en el caso del TOC: Respuesta a McKay et al.**

*Premika S.W. Boedhoe, M.Sc., et al.*

**RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS**

**600 Rational Suicide in the Elderly: Clinical, Ethical, and Sociocultural Aspects [Suicidio racional en los adultos mayores: Aspectos clínicos, éticos y socioculturales]**

*Ira M. Lesser, M.D.*

**601 Mad-Doctors in the Dock: Defending the Diagnosis, 1760–1913 [Doctores-locos en el Muelle: Defendiendo el diagnóstico, 1760–1913]**

*Rajiv Radhakrishnan, M.D.*

**603 [Books Received]**

**OTROS TEMAS DE INTERÉS**

**604 [Corrections]**

**605 Educación Médica Continuada**

**Cubierta:** [While patients often have preferences for one or another treatment, few studies consider how these preferences relate to treatment outcome in depression. Dunlop and colleagues (p. 546) assessed more than 300 patients with major depression for their treatment preferences. They then examined remission rates among patients randomly assigned to cognitive-behavioral therapy, escitalopram, or duloxetine and whether these rates varied according to whether patients received their preferred treatment. (Image by ESB Professional/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
-  Medical Knowledge
-  Interpersonal and Communication Skills
-  Patient Care and Procedural Skills
-  Practice-Based Learning and Improvement
-  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)

**AUDIO** Highlighted in AJP Audio, a downloadable .mp3 file available at [ajp.psychiatryonline.org](http://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.

**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



## Irritabilidad en los jóvenes: Un modelo translacional

Melissa A. Brotman, Ph.D., Katharina Kircanski, Ph.D., Argyris Stringaris, M.D., Ph.D., Daniel S. Pine, M.D., Ellen Leibenluft, M.D.

Si bien la irritabilidad está entre las razones más comunes por las que niños y adolescentes requieren atención psiquiátrica, existen tratamientos efectivos. Se necesitan modelos fisiopatológicos sensibles al desarrollo para guiar el desarrollo del tratamiento. En esta revisión, los autores presentan un modelo mecanístico de irritabilidad que integra investigación clínica y translacional en neurociencias. Se proponen dos conceptualizaciones complementarias de irritabilidad patológica: 1) respuesta emocional y comportamental aberrante a la «no recompensa» frustrante, mediada por la disfunción del sistema de recompensas; y 2) enfoque aberrante como respuesta a la amenaza, mediado por la disfunción del sistema de amenazas. Los autores revisan la literatura en fisiopatología, incluyendo los estudios con animales, así como en psicología experimental y los estudios clínicos. Los datos sugieren que, en comparación con los niños sanos, los niños

irritables tienen un aprendizaje de recompensas deficiente y una sensibilidad elevada a la recepción y omisión de recompensas. Estos déficits están asociados con disfunción en la corteza prefrontal, el estriado y la amígdala. Los jóvenes con irritabilidad también muestran una orientación inadaptada a la interpretación y el etiquetamiento de amenazas potenciales, asociada con disfunción de la corteza prefrontal y de la amígdala. Las anomalías en el procesamiento de recompensas y amenazas se potencian mutuamente. En futuros trabajos se deberían probar las hipótesis fisiopatológicas y las intervenciones nuevas para la disfunción relacionada con las recompensas y las amenazas, para mejorar el tratamiento de la irritabilidad severa en los jóvenes.

*(Am J Psychiatry 2017; 174:520–532)*

# Conectividad funcional de la corteza cingulada subcallosa y resultados diferenciales como respuesta al tratamiento con terapia cognitivo-conductual o con medicación antidepresiva para el trastorno depresivo mayor

Boadie W. Dunlop, M.D., M.S., Justin K. Rajendra, B.A., W. Edward Craighead, Ph.D., Mary E. Kelley, Ph.D., Callie L. McGrath, Ph.D., Ki Sueng Choi, Ph.D., Becky Kinkead, Ph.D., Charles B. Nemeroff, M.D., Ph.D., Helen S. Mayberg, M.D.

**Objetivo:** El propósito de este artículo fue informar la elección de un tratamiento de primera línea entre la terapia cognitivo-conductual (TCC) o un medicamento antidepresivo para adultos con trastorno depresivo mayor que nunca hubieran recibido tratamiento, definido con un biomarcador de neuroimágenes que identifique diferencialmente los resultados de remisión y fracaso del tratamiento para estas intervenciones.

**Método:** Se hicieron análisis de conectividad funcional en estado de reposo con IRM funcional utilizando una semilla bilateral de la corteza cingulada subcallosa (CCS) a 122 pacientes del estudio de Predictores de Remisión en la Depresión para Tratamientos Individuales y Combinados (PReDICT) que completaron 12 semanas de tratamiento aleatorizado con TCC o medicación antidepresiva. De los 122 participantes, 58 alcanzaron la remisión (puntuación  $\leq 7$  en la Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton [HAM-D] en las semanas 10 y 12) y 24 experimentaron fracaso del tratamiento (disminución de  $<30\%$  en la puntuación en la escala HAM-D con respecto al inicio del estudio). Un análisis de varianza 2x2 utilizando pruebas voxel de permutación de la submuestra, comparó la interacción entre tratamiento y resultado. Se utilizaron curvas de característica operativa del receptor construidas utilizando medidas de conectividad cerebral para determinar posibles tasas de clasificación para resultados diferenciales del tratamiento.

**Resultados:** La conectividad funcional en estado de reposo de las siguientes tres regiones con la CCS estuvo asociada de manera diferencial con resultados de remisión y fracaso del tratamiento para la TCC y la medicación antidepresiva y sobrevivió la aplicación de las pruebas de permutación de submuestreo: la corteza/ínsula prefrontal ventrolateral anterior izquierda, el mesencéfalo dorsal, y la corteza prefrontal ventromedial izquierda. Utilizando las puntuaciones sumadas de conectividad funcional de la CCS para estas tres regiones, se encontró evidencia de tasas de clasificación generales de 72%–78% para remisión y 75%–89% para fracaso del tratamiento. La conectividad funcional sumada positiva se asoció con remisión para la TCC, y con fracaso del tratamiento para la medicación, mientras que las puntuaciones de conectividad funcional sumada negativa se asociaron con remisión para la medicación y con fracaso del tratamiento para la TCC.

**Conclusiones:** Los subtipos de depresión basados en imágenes utilizando la conectividad en estado de reposo identificaron de forma diferencial la probabilidad de un individuo de remisión o de fracaso del tratamiento con opciones de tratamiento de primera línea para la depresión mayor. Este biomarcador debería explorarse en futuras investigaciones con evaluación prospectiva y como un componente de los modelos multivariables de predicción de tratamiento.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:533–545)

# Efectos de las preferencias de los pacientes en los resultados en el estudio de Predictores de Remisión en la Depresión para Tratamientos Individuales y Combinados (PReDICT)

Boadie W. Dunlop, M.D., Mary E. Kelley, Ph.D., Vivianne Aponte-Rivera, M.D., Tanja Mletzko-Crowe, M.A., Becky Kinkead, Ph.D., James C. Ritchie, Ph.D., Charles B. Nemeroff, M.D., Ph.D., W. Edward Craighead, Ph.D., Helen S. Mayberg, M.D., for the PReDICT Team

**Objetivo:** El estudio de los Predictores de Remisión en la Depresión para Tratamientos Individuales y Combinados [PReDICT] tenía como objetivo identificar factores clínicos y biológicos predictivos de los resultados del tratamiento en trastorno depresivo mayor en adultos que nunca hubieran recibido tratamiento. Los autores evaluaron la eficacia de la terapia cognitivo-conductual (TCC) y de dos antidepresivos (escitalopram y duloxetina) en pacientes con depresión mayor y examinaron el efecto moderador de las preferencias de tratamiento de los pacientes en los resultados.

**Método:** Adultos entre 18 y 65 años con depresión mayor nunca antes tratada fueron asignados con igual probabilidad para recibir 12 semanas de tratamiento con escitalopram (10–20 mg/día), duloxetina (30–60 mg/día), o TCC (16 sesiones de 50 minutos). Antes de la aleatorización, los pacientes indicaron si preferían medicación o TCC, o si no tenían ninguna preferencia. El resultado primario fue el cambio en la Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D), administrada por evaluadores ciegos al tratamiento.

**Resultados:** Un total de 344 pacientes fueron asignados

aleatoriamente, con una puntuación media de la escala HAM-D de 19,8 (DE=3,8) al inicio del estudio. Las disminuciones promedio estimadas en la puntuación de la escala HAM-D no difirieron de forma significativa entre los tratamientos (TCC: 10,2; escitalopram: 11,1; duloxetina: 11,2). En la última observación, las tasas de remisión no difirieron de forma significativa entre los tratamientos (TCC: 41,9%; escitalopram: 46,7%; duloxetine: 54,7%). Los pacientes a quien les fue asignado su tratamiento preferido tenían mayor probabilidad de seguir hasta el final del estudio, pero no de alcanzar la remisión.

**Conclusiones:** Las pautas de tratamiento que recomiendan o bien una psicoterapia basada en la evidencia o un antidepresivo para la depresión mayor no psicótica se pueden hacer extensivas a los pacientes nunca antes tratados. Las preferencias de tratamiento entre los pacientes sin exposición previa a ningún tratamiento no moderan de forma significativa los resultados sintomáticos.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:546–556)

## Asociación de la elevada respuesta de error de predicción de recompensas con el aumento de peso en anorexia nerviosa en adolescentes

Marisa DeGuzman, B.A., B.S., Megan E. Shott, B.S., Tony T. Yang, M.D., Ph.D., Justin Riederer, B.S., Guido K.W. Frank, M.D.

**Objetivo:** La anorexia nerviosa es un trastorno psiquiátrico de etiología desconocida. Comprender las asociaciones entre el comportamiento y la neurobiología es importante en el desarrollo del tratamiento. Usando una tarea novedosa con una recompensa monetaria durante la obtención de imágenes cerebrales por resonancia magnética funcional, los autores evaluaron cómo cambia el aprendizaje cerebral de recompensas en adolescentes con la recuperación del peso.

**Método:** Se hizo resonancia magnética funcional (IRMf) antes y después del tratamiento a mujeres adolescentes con anorexia nerviosa (N=21; edad media 16,4 años [DE=1,9]) ; igualmente, se hizo IRMf a mujeres adolescentes sanas de control en dos ocasiones. Se midió la función cerebral utilizando el constructo de predicción de error, un modelo computacional para la recepción y omisión de recompensas relacionado con la motivación y la respuesta a la dopamina neural.

**Resultados:** En comparación con el grupo control, el grupo con anorexia nerviosa exhibió una mayor respuesta cerebral 1) para la regresión de predicción de error dentro del caudado, caudado ventral/núcleo accumbens, e ínsula anterior y posterior, 2) para la recepción inesperada de recompensa en

la ínsula anterior y posterior, y 3) para la omisión inesperada de recompensa en el cuerpo caudado. La respuesta de error de predicción y de omisión inesperada de la recompensa tendieron a normalizarse con el tratamiento, mientras que la respuesta a la recepción inesperada de una recompensa continuó siendo significativamente elevada. Una mayor respuesta al error de predicción cuando las pacientes no alcanzaban el peso mínimo se asoció con una menor ganancia de peso durante el tratamiento. La sensibilidad al castigo mostró una correlación positiva con la respuesta de error de predicción del caudado.

**Conclusiones:** La respuesta del sistema de recompensas es elevada en anorexia nerviosa en la adolescencia cuando se está por debajo del peso y después de la recuperación del peso. La actividad aumentada de predicción de error en zonas cerebrales de recompensa puede representar un fenotipo de la anorexia nerviosa en la adolescencia que no responde bien al tratamiento. La respuesta de error de predicción podría ser un marcador neurobiológico de la severidad de la enfermedad que puede indicar necesidades individuales de tratamiento.

*(Am J Psychiatry 2017; 174:557–565)*

## Predictores en las neuroimágenes funcionales de síntomas psicóticos auto-reportados en los adolescentes

Josiane Bourque, M.Sc., Philip A. Spechler, B.A., Stéphane Potvin, Ph.D., Robert Whelan, Ph.D., Tobias Banaschewski, M.D., Ph.D., Arun L.W. Bokde, Ph.D., Uli Bromberg, Dipl.-Psych., Christian Büchel, M.D., Erin Burke Quinlan, Ph.D., Sylvane Desrivières, Ph.D., Herta Flor, Ph.D., Vincent Frouin, Ph.D., Penny Gowland, Ph.D., Andreas Heinz, M.D., Ph.D., Bernd Ittermann, Ph.D., Jean-Luc Martinot, M.D., Ph.D., Marie-Laure Paillère-Martinot, M.D., Ph.D., Sarah C. McEwen, Ph.D., Frauke Nees, Ph.D., Dimitri Papadopoulos Orfanos, Ph.D., Tomáš Paus, M.D., Ph.D., Luise Poustka, M.D., Michael N. Smolka, M.D., Nora C. Vetter, Ph.D., Henrik Walter, M.D., Ph.D., Gunter Schumann, M.D., Hugh Garavan, Ph.D., Patricia J. Conrod, Ph.D., the IMAGEN Consortium

**Objetivo:** Este estudio investigó los correlatos neurales de experiencias similares a la psicosis en jóvenes mientras hacían tareas que involucraban el control inhibitorio, la anticipación de recompensas y el procesamiento de emociones. Un objetivo secundario fue evaluar si dichos correlatos neurofuncionales de riesgo eran predictores de síntomas psicóticos dos años más tarde.

**Método:** Se recogió información sobre las respuestas en imágenes funcionales a tres paradigmas—las tareas de señal de parada, de retraso del incentivo monetario y de rostros—de jóvenes a los 14 años como parte del estudio IMAGEN. Al inicio del estudio, se evaluó a jóvenes de las sedes de Londres y Dublín con referencia a experiencias similares a una psicosis, y los que reportaron experiencias significativas se compararon con controles sanos. Se utilizaron las diferencias significativas en la actividad cerebral entre los grupos para predecir, con una validación cruzada, la presencia de síntomas psicóticos en el contexto de la fluctuación del ánimo a los 16 años, evaluada en toda la muestra. Estos análisis de predicción se llevaron a cabo con la submuestra de Londres-Dublín (N=246) y con la muestra completa (N=1.196).

**Resultados:** En comparación con los sujetos control, los jóvenes que reportaron experiencias similares a la psicosis mostraron actividad aumentada en el hipocampo/la amígdala durante el procesamiento de rostros neutrales y actividad prefrontal dorsolateral reducida durante la inhibición fallida. La diferencia regional más prominente para clasificar a los jóvenes de 16 años con fluctuación del ánimo y síntomas psicóticos con relación a los grupos control (aquellos con fluctuación del ánimo, pero sin síntomas psicóticos y aquellos sin síntomas de estado del ánimo) fue la hiperactivación del hipocampo/la amígdala, al controlar las experiencias similares a la psicosis y el consumo de cannabis.

**Conclusiones:** Los resultados enfatizan la importancia de la respuesta aumentada de la red límbica a los estímulos de rostros neutrales como un marcador del fenotipo de psicosis extendida. Estos hallazgos podrían ser útiles para guiar las estrategias de intervención temprana para jóvenes en riesgo.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:566–575)

## Identificación de marcadores comportamentales y de desarrollo asociados con anomalías genéticas en el trastorno del espectro autista

Somer L. Bishop, Ph.D., Cristan Farmer, Ph.D., Vanessa Bal, Ph.D., Elise B. Robinson, Ph.D., A. Jeremy Willsey, Ph.D., Donna M. Werling, Ph.D., Karoline Alexandra Havdahl, Ph.D., Stephan J. Sanders, M.D., Ph.D., Audrey Thurm, Ph.D.

**Objetivo:** Aparte de las características asociadas con el riesgo de síndromes neurogenéticos en general (por ejemplo, el deterioro cognitivo), se ha visto poco progreso en la identificación de las relaciones entre fenotipos y genotipos en el trastorno del espectro autista (TEA). El objetivo de este estudio fue ampliar el trabajo de la *Simons Simplex Collection* comparando los perfiles fenotípicos de los probandos con TEA, tanto si se había identificado o no, pérdida de novo de mutaciones de función o variantes de número de copia en genes o sitios (*loci*) de elevada confianza asociados con el TEA.

**Método:** Análisis previsivos explicaban diferencias documentadas en sexo y coeficiente intelectual (CI) en individuos afectados con mutaciones de novo, mediante apareamiento con probandos con o sin estos eventos genéticos, tomando en cuenta sexo, CI y edad antes de compararlos en múltiples dominios del comportamiento.

**Resultados:** Los niños con mutaciones de novo (N=112) tuvieron una mayor probabilidad de retraso motor durante el desarrollo temprano (empezar a caminar más tarde), pero fueron menos afectados en ciertas medidas de los síntomas

centrales del TEA (anomalías en la comunicación social evaluadas por los padres y certeza diagnóstica de TEA evaluada por clínicos) en etapas posteriores de su infancia. Estos niños también mostraron fortalezas relativas en habilidades verbales y lingüísticas, incluyendo una menor discrepancia entre el CI no verbal y el verbal y una mayor probabilidad de haber alcanzado un lenguaje fluido (es decir, el uso normal de oraciones complejas).

**Conclusiones:** Los niños con TEA con mutaciones de novo pueden exhibir un perfil sintomático «silenciado» con respecto al déficit en comunicación social y lenguaje en comparación con aquellos con TEA sin anomalías genéticas identificadas. Dichos hallazgos sugieren que examinar las diferencias cruciales tempranas y los resultados de pruebas estandarizadas puede ser útil en los esfuerzos etiológicos y potencialmente en la diferenciación clínica de varios subtipos de TEA, pero solamente si antes se explican adecuadamente las variables demográficas y de desarrollo.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:576–585)

## Pérdida selectiva de espinas pequeñas en esquizofrenia

Matthew L. MacDonald, Ph.D., Jamil Alhassan, B.S., Jason T. Newman, Ph.D., Michelle Richard, B.S., Hong Gu, Ph.D., Ryan M. Kelly, B.S., Alan R. Sampson, Ph.D., Kenneth N. Fish, Ph.D., Peter Penzes, Ph.D., Zachary P. Wills, Ph.D., David A. Lewis, M.D., Robert A. Sweet, M.D.

**Objetivo:** Se ha planteado la hipótesis que la densidad reducida de espinas dendríticas en los sujetos adultos con esquizofrenia es el resultado de la poda de sinapsis excesivas en la adolescencia. Estudios de imágenes en vivo han confirmado que la poda sináptica es causada mayormente por la pérdida de sinapsis grandes o maduras. De este modo, es probable que la poda aumentada durante la adolescencia resultara en un déficit de espinas grandes en la edad adulta. Aquí, los autores examinaron la densidad y el volumen de las espinas dendríticas en la capa profunda 3 de la corteza auditiva de 20 sujetos con esquizofrenia y 20 sujetos de comparación, así como la expresión de la proteína aberrante de la subunidad del canal de calcio voltaje dependiente, ligada a la pérdida de espinas.

**Método:** Se evaluó el volumen y la densidad de espinas en la corteza profunda 3 de la corteza auditiva primaria en 20 pares de sujetos con esquizofrenia y de comparación en una cohorte inicial y de réplica (12 y 8 pares) con microscopía inmunohistoquímica-confocal. Se utilizó espectrometría de masas dirigida para cuantificar la densidad postsináptica y la expresión de proteína del canal de calcio voltaje dependiente. El efecto de la expresión aumentada de la proteína en la

subunidad del canal de calcio voltaje-dependiente se evaluó en cultivos neuronales primarios de ratas.

**Resultados:** Solamente las espinas más pequeñas se pierden en la capa profunda 3 de la corteza auditiva primaria en sujetos con esquizofrenia, mientras que las espinas más grandes se retienen. Los niveles del péptido tríptico ALFDFLK encontrado en el gen CACNB4 de riesgo de esquizofrenia, están inversamente correlacionados con la densidad de espinas pequeñas, pero no de espinas grandes, en los sujetos con esquizofrenia. En línea con esta observación, la sobreexpresión de CACNB4 resultó en una menor densidad de espinas pequeñas en cultivos neuronales primarios.

**Conclusiones:** Estos hallazgos llaman a repensar la hipótesis de la sobre-poda, demuestran una relación entre la pérdida de espinas pequeñas y un gen de riesgo de esquizofrenia, y deberían incentivar más investigaciones en detalle de los mecanismos que regulan la generación de espinas nuevas o pequeñas y la estabilización en condiciones normales, así como la manera en que este proceso se ve truncado en la esquizofrenia.

(*Am J Psychiatry* 2017; 174:586–594)