

## PERSPECTIVAS

### EDITORIALES

- 95 Creciendo: Conceptos en evolución del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos**  
*Philip Shaw, B.M., B.Ch., Ph.D.*
- 97 Efectos anti-suicidas de la ketamina: Un primer paso prometedor**  
*Madhukar H. Trivedi, M.D.*
- 99 Por qué es importante la apatía en la enfermedad de Alzheimer**  
*David L. Sultzer, M.D.*
- 101 Optimizando el tratamiento farmacológico de individuos con un primer episodio de psicosis**  
*Donald C. Goff, M.D.*

### TRATAMIENTO EN PSIQUIATRÍA

- 103 Síntomas prolongados luego de concusión cerebral**  
*Davin K. Quinn, M.D., et al.* [EMC](#) • [AUDIO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)

### PERSPECTIVAS EN SALUD MENTAL GLOBAL

- 112 El síndrome de «la pérdida del orgullo» en los refugiados yazidis**  
*Rami Bou Khalil, M.D., M.Sc., et al.* [GUÍAS CLÍNICAS](#)

### REVISIÓN Y RESEÑAS

- 114 La base del neurodesarrollo de la conducta disruptiva en la infancia temprana: Fenotipos irritables e insensibles como ejemplares**  
*Lauren S. Wakschlag, Ph.D., et al.* [EMC](#) • [AUDIO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)

## NUEVAS INVESTIGACIONES

### ARTÍCULOS

- 131 Terapia adyuvante de luz intensa para la depresión bipolar: Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo**  
*Dorothy K. Sit, M.D., et al.* [EMC](#) • [AUDIO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)
- 140 TDAH de inicio tardío reconsiderado con evaluaciones integrales repetidas entre los 10 y los 25 años**  
*Margaret H. Sibley, Ph.D., et al.* [EDITORIALE](#) • [AUDIO](#) • [VIDEO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)
- 150 El efecto de una dosis única de ketamina intravenosa en la ideación suicida: Una revisión sistemática y un meta-análisis de datos de participantes individuales**  
*Samuel T. Wilkinson, M.D., et al.* [EDITORIALE](#) • [AUDIO](#)
- 159 Metilfenidato para la apatía en veteranos de edad avanzada con enfermedad de Alzheimer leve que viven en la comunidad: Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo**  
*Prasad R. Padala, M.D., M.S., et al.* [EDITORIALE](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)
- 169 Tratamiento psicofarmacológico en el estudio RAISE-ETP: Resultados de una intervención basada en un sistema de apoyo de decisiones manual e informático**  
*Delbert G. Robinson, M.D., et al.* [EDITORIALE](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)

**180 Conectividad funcional cortical evidente después del nacimiento e inhibición conductual a los 2 años de edad**

*Chad M. Sylvester, M.D., Ph.D., et al.* VIDEO

**COMUNICADOS Y ACTUALIZACIONES**

**CARTAS AL EDITOR**

**188 El impacto de los estudios con poder estadístico insuficiente en los resultados de ensayos clínicos**

*Arif Khan, M.D., et al.*

**188 La importancia de estudios clínicos con poder estadístico adecuado: Respuesta a Khan et al.**

*Stephen R. Marder, M.D., et al.*

**189 Pruebas farmacogenéticas en psiquiatría**

*Chad Bousman, M.P.H., Ph.D., et al.*

**RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS**

**190 The Psychoses of Menstruation and Childbearing [Las psicosis de la menstruación y la maternidad]**

*Jennifer L. Payne, M.D.*

**191 Public Health Perspectives on Depressive Disorders [Perspectivas de salud pública de los trastornos depresivos]**

*Charles R. Conway, M.D.*

**OTROS TEMAS DE INTERÉS**

**193 Educación Médica Continuada**

**Cubierta:** [Dorothy Sit et al. (p. 131), in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, found that bright light therapy, in combination with antimanic medication, improves symptoms of depression in adults with bipolar I or bipolar II disorder. (Image by Conrado, Shutterstock.com).]

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

*[This issue's Table of Contents is available in Spanish]*

*(Abstracts are also 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 López Jaramillo, M.D., M.Sc., Ph.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](http://ajp.psychiatryonline.org)

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

**EDITORIAL** Discussed in one of the issue's editorials

**GUÍAS CLÍNICAS** Clinical Guidance provided on the English table of contents

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

## La base del neurodesarrollo de la conducta disruptiva en la infancia temprana: Fenotipos irritables e insensibles como ejemplares

Lauren S. Wakschlag, Ph.D., Susan B. Perlman, Ph.D., R. James Blair, Ph.D., Ellen Leibenluft, M.D., Margaret J. Briggs-Gowan, Ph.D., Daniel S. Pine, M.D.

La llegada del 175<sup>o</sup> aniversario del *American Journal of Psychiatry* acontece en un momento de avances recientes en la investigación, brindando una oportunidad idónea para presentar una hoja de ruta del neurodesarrollo con el fin de entender, prevenir y tratar los trastornos psiquiátricos. Una hoja de ruta así es particularmente importante para las afecciones del neurodesarrollo con inicio en la infancia temprana, que aparecen cuando la neuroplasticidad dependiente de la experiencia está en su punto álgido. Utilizando un novedoso enfoque de especificación del desarrollo, esta reseña se centra en la investigación reciente en neurodesarrollo acerca de la conducta disruptiva en la infancia temprana y la sitúa dentro del contexto histórico del *American Journal of Psychiatry*. Los autores resaltan la irritabilidad y el comportamiento insensible como dos ejemplos esenciales de conducta disruptiva temprana. Ambos fenotipos se pueden diferenciar de

forma confiable de la variación normativa desde los primeros años de vida. Ambos están ligados a la fisiopatología discreta: la irritabilidad, con interrupciones en la regulación prefrontal de las emociones, y el comportamiento insensible, con el procesamiento anormal del miedo. Cada fenotipo tiene, además, utilidad clínica y predictiva. Con base en una red nomológica de evidencia, los autores concluyen que la conducta disruptiva temprana está relacionada por naturaleza con el neurodesarrollo y debería reclasificarse en el DSM-5 como una afección del neurodesarrollo, de inicio en la infancia temprana. La rápida traslación de descubrimiento del neurodesarrollo a aplicación clínica tiene potencial transformador para los enfoques psiquiátricos del milenio.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:114–130)

# Terapia adyuvante de luz intensa para la depresión bipolar: Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Dorothy K. Sit, M.D., James McGowan, B.A., Christopher Wiltrout, B.S., Rasim Somer Diler, M.D., John (Jesse) Dills, M.L.S., James Luther, M.A., Amy Yang, M.S., Jody D. Ciolino, Ph.D., Howard Seltman, M.D., Ph.D., Stephen R. Wisniewski, Ph.D., Michael Terman, Ph.D., Katherine L. Wisner, M.D., M.S.

**Objetivo:** Los pacientes con trastorno bipolar tienen depresión mayor recurrente, síntomas de estado de ánimo residuales y opciones de tratamiento limitadas. A partir de datos piloto prometedores, los autores realizaron un ensayo de 6 semanas, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, para investigar la eficacia de la terapia adyuvante de luz intensa del mediodía para la depresión bipolar. Los objetivos fueron determinar la tasa de remisión, el nivel de síntomas de depresión y la tasa de cambio de polaridad de estado de ánimo, así como explorar la calidad del sueño.

**Método:** El estudio incluyó adultos deprimidos con trastorno bipolar I o II que estuvieran recibiendo dosis estables de medicación anti-maniaca (excluyendo los pacientes con hipomanía o manía, síntomas mixtos o ciclos rápidos). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con 7.000 unidades lux de luz blanca intensa o 50 unidades lux de luz roja atenuante como placebo (N=23 en cada grupo). Se evaluaron los síntomas semanalmente con la Guía de Entrevista Estructurada para la Escala de Depresión de Hamilton - Suplemento de Depresión Atípica (SIGH-ADS, por sus siglas en inglés), la Escala de Manía y el Índice de Calidad

de Sueño de Pittsburgh. Se definió la remisión con una puntuación de 8 o inferior en la escala SIGH-ADS.

**Resultados:** Al inicio del estudio, ambos grupos tenían depresión moderada sin síntomas hipomaniacos o maniacos. En comparación con el grupo de luz placebo, el grupo tratado con luz blanca intensa experimentó una tasa de remisión significativamente más alta (68,2% en comparación con 22,2%; *odds ratio* ajustado=12,6) en las semanas 4–6 y obtuvo puntuaciones de depresión significativamente inferiores (9,2 [DE=6,6] en comparación con 14,9 [DE=9,2];  $\beta$  ajustada = -5,91) en la visita al final del estudio. No se observaron cambios en la polaridad del estado de ánimo. La calidad del sueño mejoró en ambos grupos, entre los que no hubo diferencias significativas.

**Conclusiones:** Los datos de este estudio ofrecen evidencia robusta que apoya la eficacia de la terapia de luz intensa del mediodía para la depresión bipolar.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:131–139)

## TDAH de inicio tardío reconsiderado con evaluaciones integrales repetidas entre los 10 y los 25 años

Margaret H. Sibley, Ph.D., Luis A. Rohde, M.D., James M. Swanson, Ph.D., Lily T. Hechtman, M.D., Brooke S.G. Molina, Ph.D., John T. Mitchell, Ph.D., L. Eugene Arnold, M.D., Arthur Caye, Traci M. Kennedy, Ph.D., Arunima Roy, Ph.D., Annamarie Stehli, M.P.H., for the Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) Cooperative Group

**Objetivo:** Adolescentes y adultos jóvenes que no sufren de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en la infancia a menudo acuden a las clínicas buscando medicación estimulante para síntomas de TDAH de inicio tardío. Estudios recientes de cohortes de nacimiento apoyan la noción del TDAH de inicio tardío, pero dichas investigaciones tienen limitaciones porque se basan en instrumentos de tamizaje para evaluar el TDAH, sin considerar causas alternativas de los síntomas, o sin lograr obtener las historias psiquiátricas completas. Los autores buscan solventar estas limitaciones examinando evaluaciones psiquiátricas administradas longitudinalmente al grupo normativo local de comparación del Estudio de Tratamiento Multimodal de TDAH.

**Método:** Se administraron ocho evaluaciones a individuos que no sufrieron de TDAH en la infancia (N=239) desde la línea base de comparación (edad media=9,89 años) hasta la juventud (edad media=24,40 años). Para los procedimientos diagnósticos se hizo uso de informes de padres y profesores y de auto-informes de síntomas de TDAH, deterioro, abuso de sustancias, y otros trastornos mentales, teniendo en cuenta el contexto y los tiempos de los síntomas.

**Resultados:** Aproximadamente 95% de los individuos que ini-

cialmente resultaron positivos en las listas de chequeo de síntomas fueron excluidos del diagnóstico de TDAH de inicio tardío. En los individuos con síntomas de TDAH de inicio tardío que causaban deterioro, la razón más común para la exclusión diagnóstica fue que los síntomas o el deterioro ocurrieran exclusivamente en el contexto de consumo intenso de sustancias. La mayoría de los casos de inicio tardío tuvieron inicio en la adolescencia y una presentación limitada a la adolescencia. No hubo pruebas de TDAH de inicio en la edad adulta independiente de un historial psiquiátrico complejo.

**Conclusiones:** Los individuos que buscan tratamiento para TDAH de inicio tardío pueden ser casos válidos. Es más común, sin embargo, que los síntomas representen fluctuaciones cognitivas que no causan deterioro, un trastorno comórbido o los efectos cognitivos del consumo de sustancias. Los casos falsos positivos de TDAH de inicio tardío son comunes cuando no se hace una evaluación cuidadosa. Los clínicos deben evaluar cuidadosamente el deterioro, la historia psiquiátrica y el consumo de sustancias antes de tratar casos potenciales de inicio tardío.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:140–149)

## El efecto de una dosis única de ketamina intravenosa en la ideación suicida: Una revisión sistemática y un meta-análisis de datos de participantes individuales

Samuel T. Wilkinson, M.D., Elizabeth D. Ballard, Ph.D., Michael H. Bloch, M.D., M.S., Sanjay J. Mathew, M.D., James W. Murrrough, M.D., Ph.D., Adriana Feder, M.D., Peter Sos, M.D., Ph.D., Gang Wang, M.D., Carlos A. Zarate, Jr., M.D., Gerard Sanacora, M.D., Ph.D.

**Objetivo:** El suicidio es una crisis de salud pública con opciones de tratamiento limitadas. Los autores realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de datos de participantes individuales para examinar los efectos de una dosis única de ketamina en la ideación suicida.

**Método:** Se obtuvieron datos de individuos participantes en 10 estudios (de un total de 11 estudios identificados) de intervención, de comparación de intervenciones que utilizaron solución salina o midazolam como tratamiento control. El análisis incluyó solamente participantes que tuvieran ideación suicida al inicio del estudio (N=167). Se usó un procedimiento meta-analítico de una sola fase, con datos de participantes individuales, utilizando un modelo lineal general, multinivel y de efectos mixtos. Las medidas de resultados primarios fueron los ítems de suicidio de las escalas administradas por clínicos (la Escala de Evaluación de Depresión de Montgomery-Åsberg [MADRS] o la Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton [HAM-D]) o auto-administradas (el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva Auto-Reportada [QIDS-SR] o el Inventario de Depresión de Beck [BDI]), obtenidos hasta 1 semana después de la administración de la ketamina.

**Resultados:** La ketamina rápidamente (en 1 día) redujo la ideación suicida de forma significativa en las medidas de re-

sultados tanto de las escalas administradas por clínicos como de las auto-administradas. Los tamaños del efecto fueron entre moderados y grandes ( $d$  de Cohen=0,48–0,85) en todas las evaluaciones después de la dosis. Un análisis de sensibilidad demostró que, en comparación con los tratamientos control, la ketamina tuvo beneficios significativos en los ítems individuales de suicidio de las escalas MADRS y HAM-D y en el inventario QIDS-SR, pero no en el inventario BDI. El efecto de la ketamina en los pensamientos suicidas siguió siendo significativa después de ajustar los cambios concurrentes en la gravedad de los síntomas depresivos.

**Conclusiones:** La ketamina redujo rápidamente los pensamientos suicidas, en 1 día y hasta por 1 semana, en pacientes deprimidos con ideación suicida. Los efectos de la ketamina en la ideación suicida fueron parcialmente independientes de sus efectos en el estado de ánimo, aunque son necesarios ensayos subsiguientes en muestras transdiagnósticas para confirmar que la ketamina ejerce un efecto específico en la ideación suicida. Se necesita más investigación sobre la seguridad de la ketamina a largo plazo y su eficacia para reducir el riesgo de suicidio, antes de la implementación clínica.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:150–158)

## Metilfenidato para la apatía en veteranos de edad avanzada con enfermedad de Alzheimer leve que viven en la comunidad: Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo

Prasad R. Padala, M.D., M.S., Kalpana P. Padala, M.D., M.S., Shelly Y. Lensing, M.S., Daniel Ramirez, M.S., Varun Monga, M.D., Melinda M. Bopp, B.S., Paula K. Roberson, Ph.D., Richard A. Dennis, Ph.D., Frederick Petty, M.D., Ph.D., Dennis H. Sullivan, M.D., William J. Burke, M.D.

**Objetivo:** La apatía es un problema comportamental común en la enfermedad de Alzheimer. La apatía tiene profundas consecuencias, como el deterioro funcional, mayor utilización de servicios, mayor carga del cuidador y mortalidad aumentada. El objetivo de los autores fue estudiar los efectos del metilfenidato en la apatía en la enfermedad de Alzheimer.

**Método:** Se realizó un ensayo de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (metilfenidato versus placebo) en veteranos con enfermedad de Alzheimer leve residentes en una comunidad (N=60). El resultado primario para la apatía (Escala de Evaluación de la Apatía-Clinico) y los resultados secundarios para la cognición (Mini-Mental State Examination, *Mini-Mental State Examination* modificado), el estatus funcional (actividades de la vida diaria, actividades instrumentales de la vida diaria), la mejora y severidad (Escala de Impresiones Clínicas Globales [CGI]), la carga para el cuidador (Escala de Carga de Zarif) y la depresión (Escala de Depresión en demencia de Cornell) se midieron al inicio

del estudio y a las 4, 8 y 12 semanas.

**Resultados:** Los participantes fueron todos hombres (77 años de edad, DE=8). Después de ajustar por la línea de base, el grupo de metilfenidato tuvo una mejora significativamente mayor en apatía que el grupo de placebo a las 4, 8 y 12 semanas. A las 12 semanas, también hubo mayor mejoría en la cognición, el estado funcional, la carga para el cuidador, las puntuaciones en la escala CGI y la depresión, en el grupo de metilfenidato en comparación con el grupo de placebo.

**Conclusiones:** El metilfenidato mejoró la apatía en un grupo de veteranos con enfermedad de Alzheimer leve residentes en una comunidad. El metilfenidato también mejoró la cognición, el estado funcional, la carga para el cuidador, las puntuaciones en la escala CGI y la depresión.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:159–168)

## Tratamiento psicofarmacológico en el estudio RAISE-ETP: Resultados de una intervención basada en un sistema de apoyo de decisiones manual e informático

Delbert G. Robinson, M.D., Nina R. Schooler, Ph.D., Christoph U. Correll, M.D., Majnu John, Ph.D., Benji T. Kurian, M.D., M.P.H., Patricia Marcy, B.S.N., Alexander L. Miller, M.D., Ronny Pipes, M.A., L.P.C.-S., Madhukar H. Trivedi, M.D., John M. Kane, M.D.

**Objetivo:** El Programa Tratamiento Temprano de Recuperación Después del Episodio Inicial de la Esquizofrenia (RAISE-ETP, por sus siglas en inglés) comparó NAVIGATE, un programa integral para primer episodio de psicosis, con la atención comunitaria escogida por el clínico por un periodo de 2 años. Se encontró que la calidad de vida y los resultados de los síntomas psicóticos y depresivos eran mejores con NAVIGATE. En comparación con las intervenciones integrales anteriores de primer episodio de psicosis, el tratamiento con la medicación de NAVIGATE incluía elementos únicos de guías de medicación psicotrópica específica para primer episodio de psicosis y un sistema de apoyo de decisiones informatizado para facilitar la toma de decisiones compartida con respecto a las prescripciones. En el presente estudio, los autores compararon NAVIGATE y la atención comunitaria en relación a los medicamentos psicotrópicos prescritos, los efectos secundarios experimentados y las puntuaciones en la escala Estimador de Adherencia, que evalúa creencias relacionadas con la no adherencia.

**Método:** Se recogieron datos de las prescripciones mensualmente. Al inicio del estudio y a los 3, 6, 12, 16 y 24 meses, los participantes reportaron si estaban teniendo alguno de los 21 efectos secundarios antipsicóticos comunes, se to-

maron los datos vitales, se recogieron muestras de sangre en ayunas, y se completó la escala Estimador de Adherencia.

**Resultados:** A lo largo del periodo de estudio de 2 años, en comparación con los 181 participantes de atención comunitaria, los 223 pacientes de NAVIGATE hicieron más visitas para medicamentos, fue más probable que se les recetara un antipsicótico y que la prescripción se ajustara a los principios de prescripción de NAVIGATE, y fue menos probable que se les recetara un antidepresivo. Los participantes de NAVIGATE experimentaron menos efectos secundarios y ganaron menos peso; los otros signos vitales y hallazgos del laboratorio cardiometabólico no difirieron entre ambos grupos. Las puntuaciones del Estimador de Adherencia mejoraron en el grupo de NAVIGATE, pero no en el grupo de atención comunitaria.

**Conclusiones:** Como parte de los servicios de atención integral, la prescripción de medicamento se puede optimizar para los primeros episodios de psicosis, contribuyendo a mejores resultados con una carga inferior de efectos secundarios que en la atención estándar.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:169–179)

## Conectividad funcional cortical evidente después del nacimiento e inhibición conductual a los 2 años de edad

Chad M. Sylvester, M.D., Ph.D., Christopher D. Smyser, M.D., Tara Smyser, M.S., Jeanette Kenley, B.S., Joseph J. Ackerman, Jr., B.S., Joshua S. Shimony, M.D., Ph.D., Steve E. Petersen, Ph.D., Cynthia E. Rogers, M.D.

**Objetivo:** La inhibición conductual del temperamento en el infante es un factor de riesgo potente para el desarrollo del trastorno de ansiedad. Sin embargo, es difícil predecir el riesgo de inhibición conductual al nacer y se entienden muy poco los fundamentos neuronales. La hipótesis de los autores fue que la conectividad funcional neonatal de la red ventral de atención está relacionada con la inhibición conductual a los dos años, más allá de los factores sociodemográficos y familiares. Esta hipótesis está apoyada por el papel de la red ventral de atención en la atención a lo novedoso, una característica clave de la inhibición conductual.

**Método:** Utilizando un diseño longitudinal (N=45), los autores midieron la conectividad funcional por medio de IRM en neonatos y la inhibición conductual a los 2 años utilizando la Evaluación Social y Emocional de Bebés y Niños (*Infant-Toddler Social and Emotional Assessment*). Se computaron mapas de conectividad del cerebro completo por regiones, a partir de la red ventral de atención, la red neural por defecto y la red prominente. Análisis de regresión relacionaron estos mapas con la inhibición conductual a los 2 años de edad co-

variando por sexo, riesgo social y movimiento mientras se les hacía el escáner.

**Resultados:** La conectividad funcional neonatal reducida de tres conexiones se asoció con la inhibición conductual aumentada a los 2 años. Una conexión (entre la corteza prefrontal ventrolateral derecha y la unión temporal-parietal derecha) incluía la fuente de la red ventral de atención, y dos conexiones (entre la corteza prefrontal media y tanto el lóbulo parietal superior derecho como la corteza occipital lateral izquierda) incluía la fuente de la red neural por defecto.

**Conclusiones:** La conectividad funcional neonatal de la red ventral de atención y la red neural por defecto está asociada a la inhibición conductual a la edad de 2 años. Estos resultados informan la neurobiología del neurodesarrollo de la inhibición conductual y los trastornos de ansiedad y puede ayudar en la evaluación y la intervención del riesgo temprano.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:180–187)