

PERSPECTIVAS

EDITORIALES

- 197 El cannabidiol, un jugador adjunto en el arsenal de la antipsicosis**
Anahita Bassir Nia, M.D., Yasmin L. Hurd, Ph.D.
- 199 Una perspectiva de la geriatría sobre la prevención y el tratamiento de la demencia**
David C. Steffens, M.D., M.H.S.
- 202 Psicoterapia basada en Internet: ¿Hasta dónde podemos llegar?**
James H. Kocsis, M.D.
- 204 Proteína de unión a la hormona liberadora de corticotropina (CRHBP): Estrés, psicopatología y respuesta al tratamiento con antidepresivos**
Ned H. Kalin, M.D.

IMÁGENES EN PSIQUIATRÍA

- 207 La misión de salud mental a bordo del buque USNS Comfort durante las operaciones humanitarias en Puerto Rico**
Stefan K. Schalk, Psy.D., et al.

CONFERENCIA DE CASO CLÍNICO

- 209 Potencial terapéutico del ejercicio físico en la psicosis temprana**
Douglas L. Noordsy, M.D., et al. [EMC](#) • [AUDIO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)

REVISIÓN Y RESEÑAS

- 215 Sensación y psiquiatría: Vinculando la pérdida auditiva relacionada con la edad a la depresión tardía y el declive cognitivo**
Bret R. Rutherford, M.D., et al. [EDITORIALE](#) • [EMC](#) • [AUDIO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)

NUEVAS INVESTIGACIONES

ARTÍCULOS

- 225 Cannabidiol (CBD) como terapia adyuvante en esquizofrenia: Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico**
Philip McGuire, F.R.C.Psych., F.Med.Sci., et al. [EDITORIALE](#) • [AUDIO](#) • [VIDEO](#)
- 232 Impacto de la terapia con ISRS sobre el riesgo de conversión del deterioro cognitivo leve a demencia de Alzheimer en individuos con depresión previa**
Claudia Bartels, Ph.D., et al. [EDITORIALE](#) • [EMC](#) • [AUDIO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)
- 242 Mejora de la eficacia de la psicoterapia para la depresión: TCC asistida por computador vs. TCC estándar**
Michael E. Thase, M.D., et al. [EDITORIALE](#) • [AUDIO](#) • [VIDEO](#) • [GUÍAS CLÍNICAS](#)
- 251 Resultados de los antidepresivos pronosticados por la variación genética en la proteína de unión de la hormona liberadora de corticotropina**
Chloe P. O'Connell, B.S., et al. [EDITORIALE](#)
- 262 Papel de la conmutación epigenética compleja en el aumento del factor de necrosis tumoral α en la corteza prefrontal de sujetos suicidas**
Qingzhong Wang, Ph.D., et al.
- 275 Importancia clínica y cognitiva de los déficits de procesamiento sensorial auditivo en esquizofrenia**
Holly K. Hamilton, Ph.D., et al.

CARTAS AL EDITOR

- 284 Se requiere más investigación en cómo el cannabis médico afecta el consumo de opiáceos no médicos**
Brandon M. Theriault, B.A., Joseph J. Schlesinger, M.D.
- 284 Marihuana médica y la epidemia de los opiáceos: Respuesta a Theriault y Schlesinger**
Mark Olsson, M.D., M.P.H., et al.
- 285 Tasas de suicidio, números de las camas de hospitales psiquiátricos y tasas de desempleo de 1999 a 2015: Un estudio basado en la población en Hong Kong**
Edwin Ho Ming Lee, M.Sc., M.B.Ch.B., et al.
- 286 Entendiendo el efecto protector del embarazo en el consumo de drogas dentro de un marco de desarrollo**
Suena H. Massey, M.D., Katherine L. Wisner, M.D., M.S.

RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS

- 288 Psychiatrists in Combat: Mental Health Clinicians' Experiences in the War Zone [Psiquiatras en combate: Experiencias de los clínicos de salud mental en la zona bélica]**
Sheila Hafter Gray, M.D.
- 289 Treating Sleep Problems: A Transdiagnostic Approach [Tratando los problemas del sueño: un enfoque transdiagnóstico]**
Thomas Mellman, M.D.
- 291 Libros recibidos**

OTROS TEMAS DE INTERÉS

293 Educación Médica Continuada

Cubierta: [Black-capped Tanager (*Tangara heinei*) in La Tablaza, La Estrella, Antioquia, Colombia; taxonomy: P (rocnias) Heinei Cabanis, 1851 Colombia. Photo by Juan Guillermo Jaramillo.]

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)
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

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.

Sensación y psiquiatría: Vinculando la pérdida auditiva relacionada con la edad a la depresión tardía y el declive cognitivo

Bret R. Rutherford, M.D., Katharine Brewster, M.D., Justin S. Golub, M.D., Ana H. Kim, M.D., Steven P. Roose, M.D.

Investigaciones recientes han vinculado la pérdida auditiva relacionada con la edad a un deterioro en el desempeño en los dominios cognitivos y al aumento del riesgo de diagnóstico de demencia. Los datos que vinculan el deterioro de la audición a la depresión tardía incidente son más mixtos, pero sugieren que la disminución de la audición aumenta el riesgo de depresión. Estas situaciones se pueden explicar con mecanismos comportamentales, como el hecho de que los adultos mayores se retiren de situaciones en las que pueden tener dificultad para oír y comunicarse, lo que puede contribuir al desarrollo del aislamiento social, la soledad y consiguientes declive cognitivo y depresión. A un nivel neutral, la pérdida auditiva crónica conlleva una activación reducida en las vías auditivas centrales, lo que resulta en una activación compensatoria aumentada en la red de control cognitivo, una conectividad auditiva-límbica disfuncional y una atrofia inducida por 'desaferentación' en las regiones cerebrales frontales. Estos cambios patológicos disminuyen el desempeño cognitivo y aumentan el riesgo de depresión, reduciendo la reserva cognitiva, aumentando la disfunción ejecuti-

va y alterando la reactividad y la regulación emocionales normativas. Con base en los datos disponibles y con la información de este modelo, se proponen sugerencias basadas en la evidencia para los clínicos que tratan a adultos mayores y se adelanta una agenda de investigación para facilitar el desarrollo de tratamientos psiquiátricos adecuados a la edad, desarrollados racionalmente, para adultos mayores con pérdida auditiva relacionada con la edad. Ante todo, se debería investigar el tratamiento de la pérdida auditiva como una forma de mejorar los resultados cognitivos y depresivos en estudios bien diseñados que incorporen evaluaciones psiquiátricas exhaustivas, aleatorización, documentación objetiva de adherencia y análisis de mediadores de tratamiento que facilitarían el desarrollo terapéutico posterior. Igualmente, es necesario que el modelo propuesto se evalúe con estudios de neuroimágenes multimodales que integren evaluaciones audiométricas, neuropsicológicas y clínicas.

(Am J Psychiatry 2018; 175:215–224)

Cannabidiol (CBD) como terapia adyuvante en esquizofrenia: Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico

Philip McGuire, F.R.C.Psych., F.Med.Sci., Philip Robson, M.R.C.P., F.R.C.Psych., Wieslaw Jerzy Cubala, M.D., Ph.D., Daniel Vasile, M.D., Ph.D., Paul Dugald Morrison, Ph.D., M.R.C.Psych., Rachel Barron, B.Vet.Med., M.R.C.V.S., Adam Taylor, Ph.D., Stephen Wright, F.R.C.P.(Edin), F.F.P.M.

Objetivo: La investigación tanto en animales como en humanos indica que el cannabidiol (CBD) tiene propiedades antipsicóticas. Los autores evaluaron la seguridad y la efectividad del CBD en pacientes con esquizofrenia.

Método: En un ensayo exploratorio, doble ciego y de grupos paralelos, pacientes con esquizofrenia fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir CBD (1000 mg/día; N=43) o placebo (N=45) junto con la medicación antipsicótica que ya estaban tomando. Se evaluó a los participantes antes y después del tratamiento, utilizando la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), la Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia (BACS), la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento (GAF) y las escalas de mejora y gravedad de la Escala de Impresión Global Clínica (CGI-I y CGI-S).

Resultados: Después de 6 semanas de tratamiento, en comparación con el grupo de placebo, el grupo de CBD tuvo niveles inferiores de síntomas psicóticos positivos (PANSS: di-

ferencia de tratamiento=-1,4; IC 95%=-2,5 a -0,2) y fue más probable que las evaluaciones determinaran que habían mejorado (CGI-I: diferencia de tratamiento=-0,5; IC 95%=-0,8 a -0,1) y que su condición no era tan severa (CGI-S: diferencia de tratamiento =-0,3; IC 95%=-0,5 a 0,0). Los pacientes que recibieron CBD también mostraron mayores mejoras en el desempeño cognitivo (BACS: diferencia de tratamiento=1,31; IC 95%=-0,10 a 2,72) y en el funcionamiento general (GAF: diferencia de tratamiento=3,0; IC 95%=-0,4 a 6,4) que no alcanzaron a ser estadísticamente significativas. El CBD fue bien tolerado y las tasas de eventos adversos fueron similares entre los grupos de CBD y placebo.

Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que el CBD tiene efectos beneficiosos en los pacientes con esquizofrenia. Como los efectos del CBD no parecen depender del antagonismo de los receptores de dopamina, este agente puede representar una nueva clase de tratamiento para el trastorno.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:225-231)

Impacto de la terapia con ISRS sobre el riesgo de conversión del deterioro cognitivo leve a demencia de Alzheimer en individuos con depresión previa

Claudia Bartels, Ph.D., Michael Wagner, Ph.D., Steffen Wolfgruber, Ph.D., Hannelore Ehrenreich, M.D., Anja Schneider, M.D., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

Objetivo: La depresión se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad de Alzheimer. La investigación ha demostrado que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) citalopram disminuye la generación de beta amiloide y la carga de placas amiloideas. Los autores evaluaron el impacto del tratamiento con ISRS en los biomarcadores del LCR y la progresión de deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés) a demencia de Alzheimer.

Método: Se evaluaron series de datos de 755 participantes en la Iniciativa de Neuroimágenes de la Enfermedad de Alzheimer, actualmente no deprimidos, utilizando el análisis de Kaplan-Meier y análisis de varianza y covarianza con el estatus ApoE4 y la edad como covariables.

Resultados: En pacientes con deterioro cognitivo leve con

antecedentes de depresión, el tratamiento a largo plazo con ISRS (>4 años) fue asociado de forma significativa a una progresión retardada de la demencia de Alzheimer, aproximadamente por 3 años, en comparación con el tratamiento con ISRS a corto plazo, con el tratamiento con otros antidepresivos o con la falta de tratamiento, y en comparación con pacientes con desarrollo cognitivo leve sin antecedentes de depresión. No se observaron diferencias en los biomarcadores del LCR entre los distintos grupos de tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con ISRS largo plazo puede retrasar la progresión de deterioro cognitivo leve a demencia de Alzheimer.

(Am J Psychiatry 2018; 175:232–241)

Mejora de la eficacia de la psicoterapia para la depresión: TCC asistida por computador vs. TCC estándar

Michael E. Thase, M.D., Jesse H. Wright, M.D., Ph.D., Tracy D. Eells, Ph.D., M.B.A., Marna S. Barrett, Ph.D., Stephen R. Wisniewski, Ph.D., G.K. Balasubramani, Ph.D., Paul McCrone, Ph.D., Gregory K. Brown, Ph.D.

Objetivo: Los autores evaluaron la eficacia y la durabilidad de un método de terapia cognitivo-conductual asistida por computador con el apoyo de un terapeuta, en comparación con la terapia cognitivo-conductual (TCC) estándar.

Método: Un total de 154 pacientes no medicados, con trastorno de depresión mayor buscando tratamiento en dos clínicas universitarias fueron asignados aleatoriamente para 16 semanas de TCC estándar (hasta 20 sesiones de 50 minutos cada una) o TCC asistida por computador utilizando el programa "Good Days Ahead". Se planeó que el tiempo invertido por el terapeuta en la TCC asistida por computador fuera aproximadamente un tercio del tiempo invertido en la TCC estándar. Los resultados fueron evaluados por diferentes asesores y por auto-informe de los pacientes al inicio del estudio, a las 8 y a las 16 semanas aproximadamente y a los 3 y 6 meses después del tratamiento. La prueba primaria de eficacia fue la no-inferioridad en la Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton en la semana 16.

Resultados: Aproximadamente 80% de los participantes completaron el protocolo de 16 semanas (79% en el grupo de

TCC estándar y 82% en el grupo de TCC asistida por computador). La TCC asistida por computador cumplía a priori los criterios de no-inferioridad a la TCC convencional en la semana 16. Los grupos no difirieron de forma significativa en ninguna medida de psicopatología. Las tasas de remisión fueron similares para los dos grupos (tasas de intención de tratar: 41,6% para el grupo de TCC estándar y 42,9% para el grupo de TCC asistida por computador). Ambos grupos mantuvieron las mejoras durante el seguimiento.

Conclusiones: Los hallazgos del estudio indican que un método de TCC asistida por computador que combina módulos de construcción de habilidades a través de Internet con aproximadamente 5 horas de contacto terapéutico no fue inferior al curso convencional de la TCC que ofreció más de 8 horas adicionales de contacto con el terapeuta. Estudios futuros deberían centrarse en la difusión y optimización de los métodos de apoyo del terapeuta para maximizar la importancia en la salud pública de la TCC asistida por computador.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:242–250)

Resultados de los antidepresivos pronosticados por la variación genética en la proteína de unión de la hormona liberadora de corticotropina

Chloe P. O'Connell, B.S., Andrea N. Goldstein-Piekarski, Ph.D., Charles B. Nemeroff, M.D., Ph.D., Alan F. Schatzberg, M.D., Charles DeBattista, M.D., Tania Carrillo-Roa, Ph.D., Elisabeth B. Binder, M.D., Ph.D., Boadie W. Dunlop, M.D., W. Edward Craighead, Ph.D., Helen S. Mayberg, M.D., Leanne M. Williams, Ph.D.

Objetivo: La variación genética en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) se ha asociado al riesgo de depresión y a la respuesta a los antidepresivos. Sin embargo, estas asociaciones todavía no han producido logros clínicos que informen las decisiones de tratamiento. Los autores investigaron si la variación en los genes del eje HHA predicen los resultados de los antidepresivos en dos ensayos clínicos grandes.

Método: La muestra de la prueba incluyó 636 pacientes del Estudio Internacional para Predecir Tratamiento Optimizado en Depresión (iSPOT-D, por sus siglas en inglés), quienes completaron una visita al inicio del estudio y una visita de seguimiento a las 8 semanas y de quienes se tenían los datos completos de su genotipo. Los autores estudiaron la relación entre el genotipo en 16 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) candidatos del eje HHA y los resultados de tratamiento con tres antidepresivos utilizados regularmente (escitalopram, sertralina y venlafaxina de liberación prolongada), utilizando regresión multivariable lineal y logística con corrección de Bonferroni. La respuesta y la remisión se definieron utilizando la Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton. Posteriormente se validaron los hallazgos utilizando el estudio 'Predictores de Remisión en Depresión a Tratamientos Individuales y Combinados' (PreDICT, por sus siglas en inglés), de predictores de los resultados en pacientes con depresión mayor que no habían recibido tratamiento.

Resultados: Los autores encontraron que la variante rs28365143 dentro del gen de la proteína de unión a la hor-

mona liberadora de corticotropina (CRHBP) predecía los resultados de los antidepresivos para remisión, respuesta y cambio de síntomas. Los pacientes homocigóticos para el alelo G de rs28365143 tuvieron tasas de remisión, tasas de respuesta y reducciones de síntomas más altas. Estos efectos fueron específicos en cada clase de medicación. Los pacientes homocigóticos para el alelo G respondieron significativamente mejor a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina escitalopram y sertralina que los portadores del alelo A. En cambio, el genotipo rs28365143 no estuvo asociado a los resultados de tratamiento con venlafaxina, el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina. Cuando se estratificó a los pacientes por raza, el efecto general del genotipo en la respuesta al tratamiento se mantuvo igual. En la muestra de validación, el genotipo GG se asoció nuevamente a resultados favorables de los antidepresivos, con tamaños de efecto comparables.

Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que el rs28365143, un SNP específico de la hormona liberadora de corticotropina (CRHBP), puede jugar un papel para predecir qué pacientes mejorarán con antidepresivos y qué tipo de antidepresivo puede ser más efectivo. Los resultados contribuyen a los conocimientos fundamentales necesarios para adelantar un enfoque de precisión para las selecciones personalizadas de antidepresivos

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:251–261)

El papel de la conmutación epigenética compleja en el aumento del factor de necrosis tumoral α en la corteza prefrontal de sujetos suicidas

Qingzhong Wang, Ph.D., Bhaskar Roy, Ph.D., Gustavo Turecki, M.D., Ph.D., Richard C. Shelton, M.D., Yogesh Dwivedi, Ph.D.

Objetivo: Las citoquinas pro-inflamatorias recientemente han sido un foco de atención por su papel en el comportamiento suicida; sin embargo, todavía no se conoce cómo se regula la expresión de los genes de las citoquinas. Los autores examinaron los mecanismos subyacentes de la desregulación del gene crítico del factor de necrosis tumoral de las citoquinas (TNF- α , por sus siglas en inglés) en los cerebros de individuos que murieron por suicidio.

Método: Se examinó la expresión del TNF- α en la corteza prefrontal dorsolateral de cerebros postmortem de personas con y sin trastorno de depresión mayor que murieron por suicidio y de personas con trastorno de depresión mayor que murieron por causas diferentes a suicidio. El papel de los microARNs dirigidos al TNF- α y la proteína Hu antígeno R (HuR) que une el ARN se estudió con enfoques *in vitro* e *in vivo* y examinando la expresión de la respuesta de transactivación de la proteína de unión a ARN (TRBP). La influencia genética en la expresión de TNF- α fue determinada por el análisis de eQTL (*Expression quantitative trait loci*) y a través de la genotipificación de tres polimorfismos de nucleótido simple en la región promotora del gen del TNF- α . TNF La metilación promotora de - α se determinó utilizando pruebas de inmunoprecipitación de ADN metilado. La expresión del miR-19a-3p y del TNF- α también se determinó en las células sanguíneas mononucleares periféricas de 12 sujetos sanos de control y 12 pacientes actualmente deprimidos con ideación suicida severa.

Resultados: La expresión del TNF- α fue significativamente

más alta en la corteza prefrontal dorsolateral de individuos que murieron por suicidio, independientemente del diagnóstico psiquiátrico. Su nivel de expresión también fue elevado en individuos con trastorno de depresión mayor que murieron por causas distintas al suicidio. Por otro lado, la expresión del miR-19a-3p fue elevada específicamente en individuos que murieron por suicidio. En una observación preliminar, se observó un aumento similar del TNF- α y el miR-19a-3p en las células sanguíneas mononucleares periféricas de pacientes deprimidos con ideación suicida. A pesar de su habilidad de llegar directamente al TNF- α *in vitro*, el miR-19a-3p no mostró ninguna interacción con el TNF- α en la corteza prefrontal dorsolateral. La proteína HuR potencialmente estabilizó el transcrito del TNF- α , supuestamente secuestrando su región de 3' no traducida a partir de la inhibición mediada por el miR-19a-3p. Además, la expresión disminuida de TRBP apoyó la anomalía en la interacción entre el miR-19a-3p y el TNF- α . Asimismo, el aumento transcripcional del TNF- α se asoció con hipometilación promotora, mientras que no se observó ninguna influencia genética en la expresión alterada del TNF- α o el miR-19a-3p en individuos que murieron por suicidio.

Conclusiones: Los datos en este estudio ofrecen perspectivas mecánicas de la desregulación del gen del TNF- α en el cerebro de individuos que murieron por suicidio, que podría estar potencialmente involucrado en el comportamiento suicida.

(*Am J Psychiatry* 2018; 175:262–274)

Importancia clínica y cognitiva de los déficits de procesamiento sensorial auditivo en esquizofrenia

Holly K. Hamilton, Ph.D., Terrance J. Williams, Ph.D., Joseph Ventura, Ph.D., Leland J. Jasperse, B.A., Emily M. Owens, M.A., Gregory A. Miller, Ph.D., Kenneth L. Subotnik, Ph.D., Keith H. Nuechterlein, Ph.D., Cindy M. Yee, Ph.D.

Objetivo: Aunque los pacientes con esquizofrenia exhiben supresión disminuida del potencial cerebral P50 relacionado con eventos, en respuesta al segundo de dos estímulos auditivos idénticos durante un paradigma de estímulos apareados, sigue existiendo incertidumbre sobre si este déficit en el bloqueo inhibitorio de los procesos sensoriales auditivos tiene importancia para los síntomas clínicos o el desempeño cognitivo de los pacientes. Los autores examinaron las asociaciones entre los déficits de supresión de P50 y varias características esenciales de la esquizofrenia para cubrir este vacío.

Método: Se registró el P50 de 52 pacientes con esquizofrenia y 41 sujetos sanos de comparación durante una tarea auditiva estándar de apareamiento de estímulos. Se evaluaron los síntomas clínicos con la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos y la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos. Se utilizó la Batería Cognitiva de Consenso MATRICS para medir el desempeño cognitivo en un subgrupo de 39 pacientes. Se realizaron análisis de regresión y corre-

lación para examinar la supresión de P50 en relación a las medidas de síntomas clínicos y desempeño cognitivo.

Resultados: Los pacientes con esquizofrenia mostraron un déficit en la supresión de P50 cuando se les comparaba con sujetos sanos, replicando investigaciones anteriores. Dentro de la muestra de pacientes, la supresión disminuida de P50 co-varió de forma confiable con mayores dificultades en la atención, peor memoria de trabajo y velocidad de procesamiento reducida.

Conclusiones: La supresión disminuida de estímulos auditivos se asoció con las características patológicas principales, aumentando la confianza en que el procesamiento inhibitorio de P50 puede informar el desarrollo de intervenciones dirigidas a los deterioros cognitivos en esta enfermedad mental crónica y debilitante.

(Am J Psychiatry 2018; 175:275–283)