

## PERSPECTIVAS

### NOTA DEL EDITOR

- 595** **Genética psiquiátrica: Avances científicos y retos clínicos**  
*Ned H. Kalin, M.D.*

### EDITORIALES

- 598** **Predicción de la depresión**  
*David Goldman, M.D.*
- 600** **La promesa y los límites de la genética del suicidio**  
*Fabiana L. Lopes, M.D., Ph.D., Francis J. McMahon, M.D.*

### DISCURSOS PRESIDENCIALES DE LA APA

- 603** **[APA on Its 175th Anniversary: ] Mirar hacia atrás para seguir adelante**  
*Altha J. Stewart, M.D.*
- 606** **Respuesta al discurso presidencial**  
*Bruce J. Schwartz, M.D.*
- 608** **Altha J. Stewart, M.D., 145<sup>o</sup> Presidente, 2018–2019**  
*Norman Harris II, B.S.*

### REVISIÓN Y RESEÑAS

- 609** **La genética psiquiátrica empieza a encontrar sus fundamentos**  
*Jordan W. Smoller, M.D., Sc.D.*

Reseña: Comprender la heredabilidad, la identificación de los sitios (loci) de riesgo genético, la naturaleza poligénica de las enfermedades psiquiátricas, los enfoques de puntuación de riesgo poligénico y GWAS, y la naturaleza transdiagnóstica de los efectos poligénicos ofrece un fundamento esencial para los principios importantes de la genética psiquiátrica.

## NUEVAS INVESTIGACIONES

### ARTÍCULOS

- 615** **Riesgo poligénico: Predicción de los resultados de la depresión en cohortes clínicas y epidemiológicas de jóvenes**

*Thorhildur Halldorsdottir, Ph.D., et al.* [EDITORIALE](#) • [EMC](#) • [AUDIO](#) • [VIDEO](#)

El riesgo genético de depresión mayor y de síntomas depresivos en adultos predice los niveles clínicos de depresión y la edad de inicio en jóvenes, y también un riesgo aumentado de desarrollar síntomas depresivos con el tiempo.

- 626** **La neurobiología de la auto-regulación: Influencia longitudinal del gen FKBP5 y violencia de la pareja íntima en el desarrollo emocional y cognitivo en la infancia**

*Thorhildur Halldorsdottir, Ph.D., et al.* [AUDIO](#)

La interacción del gen FKBP5 y la violencia de la pareja íntima afecta la respuesta fisiológica al estrés en una etapa temprana de la vida, con consecuencias para la auto-regulación emocional y cognitiva. Centrarse en la auto-regulación puede constituir una estrategia de intervención temprana para niños expuestos a este riesgo genético y ambiental.

- 635** **Identificación de tipos nuevos de irritabilidad utilizando un enfoque genético de desarrollo**

*Lucy Riglin, Ph.D., et al.*

Se han identificado diferentes trayectorias de desarrollo de la irritabilidad, incluyendo una con características típicas de problemas de neurodesarrollo/tipo TDAH y una con características típicas de problemas de depresión/ánimo. Estas trayectorias diferentes sugieren que el contexto de desarrollo de la irritabilidad puede ser importante en su conceptualización, que tiene implicaciones para el tratamiento y para la nosología.

**643 Una tercera asociación lineal entre el número de copias de Olduvai (DUF1220) y la gravedad de los síntomas clásicos del autismo heredado**

Jonathan M. Davis, Ph.D., et al. **EMC**

Una nueva forma de variación genética, llamada el número de copias de Olduvai, está implicada en el riesgo de formas heredadas de autismo. Se identifican asociaciones que involucran los fenotipos esenciales de autismo (deterioro social y de comunicación) en familias multiplex y no simplex.

**651 GWAS de intento de suicidio en trastornos psiquiátricos y asociación a las puntuaciones de riesgo poligénico de depresión mayor**

Niamh Mullins, Ph.D., et al. **EDITORIALE • VIDEO**

Este estudio de asociación del genoma completo sobre intentos suicidas —utilizando cohortes con trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia, del Consorcio de Genómica Psiquiátrica— demuestra que la carga genética de la depresión mayor aumenta el riesgo de intento de suicidio en los diferentes trastornos psiquiátricos.

**661 La relación entre la carga de la variedad común de esquizofrenia y el número de descendientes en el biobanco del Reino Unido.**

Valentina Escott-Price, Ph.D., et al. **EMC**

El riesgo genético de esquizofrenia puede estar asociado a una mayor fecundidad en las mujeres. Se debate la asociación compleja entre el riesgo, la expresión y la transmisión de riesgo de esquizofrenia.

**COMUNICADOS Y ACTUALIZACIONES**

**CARTAS AL EDITOR**

**667 Los tamaños de muestra grandes no pueden compensar los entornos medidos erróneamente en la investigación de gen-por-entorno.**

Suzanne Vrshek-Schallhorn, Ph.D., et al.

**668 El error de medida no puede explicar las réplicas fallidas de las hipótesis históricas de genes candidatos por entorno: Respuesta a Vrshek-Schallhorn et al.**

Richard Border, M.A., M.S., et al.

**669 [Corrections to Popova et al. and Narendran et al.]**

**670 Libros recibidos**

**OTROS TEMAS DE INTERÉS**

**671 Educación Médica Continuada**

**Cubierta:** [The *FKBP5* gene has been shown to be important both in modulating cortisol regulation and as a risk factor for the development of psychopathology. In this issue, Halldorsdottir et al. (p. 626), show a gene-by-environment interaction such that children that develop a heightened sensitivity to stress (increased emotional reactivity and prolonged stress-induced cortisol) were more likely to be exposed to higher levels of parental interpersonal violence and to have the risk alleles for the *FKBP5* gene. Image by Dr. Halldorsdottir.]

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

**EDITORIALE** Article is discussed in one of the issue's editorials

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

**VIDEO** Article is highlighted online by Deputy Editor Daniel S. Pine, M.D.

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

(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

## Riesgo poligénico: Predicción de los resultados de la depresión en cohortes clínicas y epidemiológicas de jóvenes

Thorhildur Halldorsdottir, Ph.D., Charlotte Piechaczek, M.S., Ana Paula Soares de Matos, Ph.D., Darina Czamara, Ph.D., Verena Pehl, Ph.D., Petra Wagenbuechler, Lisa Feldmann, M.S., Peggy Quickenstedt-Reinhardt, Dipl.-Psych., Antje-Kathrin Allgaier, Ph.D., Franz Joseph Freisleder, Ph.D., Ellen Greimel, Ph.D., Tuomas Kvist, M.A., Jari Lahti, Ph.D., Katri Räikkönen, Ph.D., Monika Rex-Haffner, Eiríkur Örn Arnarson, Ph.D., W. Edward Craighead, Ph.D., Gerd Schulte-Körne, Ph.D., Elisabeth B. Binder, M.D., Ph.D.

**Objetivo:** La identificación de factores de riesgo de depresión mayor y síntomas depresivos en jóvenes podía tener implicaciones importantes para los esfuerzos de prevención. Este estudio examinó la asociación de puntuaciones de riesgo poligénico (PRS, por sus siglas en inglés) para un fenotipo ampliado de depresión derivado de un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) de gran escala en adultos, y su interacción con el abuso en la infancia, con resultados de depresión clínicamente relevantes en cohortes clínicas y epidemiológicas de jóvenes.

**Métodos:** La cohorte clínica incluía 279 jóvenes con depresión mayor (edad media=14,76 años [DE=2,00], 68% mujeres) y 187 sujetos sanos de control (edad media=14,67 años [DE=2,45], 63% mujeres). La primera cohorte epidemiológica incluía 1.450 jóvenes (edad media=13,99 años [DE=0,92], 63% mujeres). De estos, a 694 que no estaban clínicamente deprimidos al inicio del estudio, se les hicieron visitas de seguimiento a los 6, 12 y 24 meses. La cohorte epidemiológica de réplica incluía niños evaluados a los 8 años (N=184; 49,2% niñas) y a los 11 años (N=317; 46,7% niñas). Para todas las cohortes se obtuvo el genotipo de todo el genoma y se completaron medidas para depresión mayor, síntomas depresivos y abusos en la infancia. La síntesis estadística de los

GWAS más grandes hasta la fecha sobre depresión se utilizó para calcular la PRS en depresión.

**Resultados:** En la cohorte clínica, la PRS en depresión predijo el estatus de caso-control (*odds ratio*=1,560; IC 95%=1,230–1,980), la gravedad de la depresión ( $\beta=0,177$ ; SE=0,069) y la edad al inicio ( $\beta=-0,375$ ; SE=0,160). En la primera cohorte epidemiológica, la PRS en depresión predijo los síntomas depresivos al inicio del estudio ( $\beta=0,557$ ; SE=0,200) y predijo prospectivamente el inicio de los síntomas depresivos de moderados a graves (*hazard ratio*=1,202; IC 95%=1,045–1,383). Las asociaciones a síntomas depresivos fueron replicadas en la segunda cohorte epidemiológica. Se encontró evidencia de un efecto aditivo, pero no interactivo, de la PRS en depresión.

**Conclusiones:** Las puntuaciones de riesgo poligénico en depresión derivadas de adultos se generalizan a los resultados de la depresión en jóvenes y pueden servir como un indicador temprano de niveles clínicamente significativos de depresión.

(*Am J Psychiatry* 2019; 176:615–625)

# La neurobiología de la auto-regulación: Influencia longitudinal del gen FKBP5 y la violencia de la pareja íntima en el desarrollo emocional y cognitivo en la infancia

Thorhildur Halldorsdottir, Ph.D., Dunja Kurtoic, M.S., Bertram Müller-Myhsok, Ph.D., Family Life Project Key Investigators, Elisabeth B. Binder, M.D., Ph.D., Clancy Blair, Ph.D.

**Objetivo:** La auto-regulación incluye la regulación volitiva y no volitiva de las respuestas emocionales, cognitivas y fisiológicas a los estímulos. Se desarrolla desde la infancia por medio de características individuales y el entorno y tiene el sistema hormonal del estrés como uno de sus actores centrales. En consecuencia, la hipótesis de los autores fue que los genes implicados en la regulación del sistema del estrés, como la proteína de unión 5 FK506 (FKBP5), interactúan con la exposición temprana al estrés, como la exposición a la violencia de la pareja íntima (IPV, por sus siglas en inglés), para predecir indicadores de auto-regulación y resultados asociados, incluyendo problemas comportamentales y de aprendizaje en el estudio.

**Métodos:** Los participantes del estudio fueron 910 niños de una cohorte de nacimiento longitudinal para los que estaban disponibles los genotipos de FKBP5 y a quienes se evaluó para exposición a IPV durante los 2 primeros años de vida y múltiples medidas de auto-regulación: reactividad de cortisol inducida por estrés y reactividad emocional causada por el miedo a los 7, 15 y 24 meses, función ejecutiva a los 36, 48 y 60 meses y dificultades emocionales y comportamentales y logros en lectura y matemáticas en los grados

escolares 1, 2 y 5. Se analizaron los datos utilizando *clustering* longitudinal y procedimientos de regresión logística ordinal seguidos de modelación lineal mixta.

**Resultados:** Los niños con dos copias de un haplotipo FKBP5 de riesgo y exposición a la violencia de la pareja íntima tuvieron una probabilidad significativamente más alta de tener una trayectoria de desarrollo caracterizada por una reactividad alta y prolongada del cortisol inducida por estrés, y reactividad emocional en la etapa cuando aprendían a caminar, seguida de una función ejecutiva baja al empezar el colegio y problemas de comportamiento y baja capacidad de lectura en los grados de la escuela primaria.

**Conclusiones:** La interacción del gen FKBP5 y la violencia de la pareja íntima afecta la respuesta fisiológica al estrés en una etapa temprana de la vida, con consecuencias para la auto-regulación emocional y cognitiva. Centrarse en la auto-regulación puede constituir una estrategia de intervención temprana para niños expuestos a este riesgo genético y ambiental.

(*Am J Psychiatry* 2019; 176:626–634)

## Identificación de tipos nuevos de irritabilidad utilizando un enfoque genético de desarrollo

Lucy Riglin, Ph.D., Olga Eyre, M.R.C.Psych., Ajay K. Thapar, M.R.C.G.P., Ph.D., Argyris Stringaris, M.D., Ph.D., Ellen Leibenluft, M.D., Daniel S. Pine, M.D., Kate Tilling, Ph.D., George Davey Smith, M.D., D.Sc., Michael C. O'Donovan, F.R.C.Psych., Ph.D., Anita Thapar, F.R.C.Psych., Ph.D.

**Objetivo:** La irritabilidad es una razón común para referir a los pacientes a otros servicios, y está estrechamente relacionada con el deterioro y los resultados negativos, pero es un reto nosológico y de tratamiento. Una cuestión importante es cómo debe conceptualizarse la irritabilidad. Este estudio utilizó un enfoque de desarrollo para probar la hipótesis que hay varias formas de irritabilidad, incluyendo un tipo de irritabilidad 'del neurodesarrollo / tipo TDAH' con inicio en la infancia y un tipo de irritabilidad 'de depresión / ánimo' con inicio en la adolescencia.

**Métodos:** Los datos se analizaron en el *Estudio Longitudinal Avon de Padres e Hijos*, una cohorte prospectiva basada en la población británica. Las clases de trayectoria de irritabilidad se estimaron para 7924 individuos con datos en múltiples puntos en el tiempo en la infancia y la adolescencia (4 posibles puntos en el tiempo desde aproximadamente los 7 hasta los 15 años). Los diagnósticos psiquiátricos se evaluaron a las edades de 7 y 15 años aproximadamente. El riesgo genético psiquiátrico se indexó por puntuaciones de riesgo poligénico (PRS, por sus siglas en inglés) para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y depresión derivadas utilizando resultados de estudios grandes de asociación del genoma completo.

**Resultados:** Se identificaron cinco clases de trayectoria de la irritabilidad: baja (81,2%), decreciente (5,6%), creciente (5,5%), limitada a la infancia tardía (5,2%) y alta persistente (2,4%). La trayectoria alta persistente, de inicio temprano estuvo asociada a preponderancia en los hombres, TDAH en la infancia (OR=108,64 (57,45–204,41),  $p<0,001$ ) y PRS de TDAH (OR=1,31 (1,09–1,58),  $p=0,005$ ); la trayectoria creciente, de inicio en la adolescencia estuvo asociada a preponderancia en las mujeres, depresión en la adolescencia (OR=5,14 (2,47–10,73),  $p<0,001$ ) y depresión PRS (OR=1,20, (1,05–1,38),  $p=0,009$ ). Ambas clases de trayectoria estuvieron asociadas al diagnóstico de depresión en la adolescencia y a PRS de TDAH.

**Conclusiones:** El contexto de desarrollo de la irritabilidad puede ser importante en su conceptualización: la irritabilidad persistente de inicio temprano puede ser más 'de neurodesarrollo / tipo TDAH' y la irritabilidad de inicio más tardío, más 'tipo depresión / ánimo'. Esto tiene implicaciones tanto para el tratamiento como para la nosología.

(*Am J Psychiatry* 2019; 176:635–642)

# Una tercera asociación lineal entre el número de copias de Olduvai (DUF1220) y la gravedad de los síntomas clásicos del autismo heredado

Jonathan M. Davis, Ph.D., Ilea Heft, Ph.D., Stephen W. Scherer, Ph.D., James M. Sikela, Ph.D.

**Objetivo:** Los autores reportaron previamente que el número de copias de secuencias que codifican un subtipo de dominio de proteína Olduvai (CON1) muestra una asociación lineal con la gravedad de los déficits sociales y el deterioro de la comunicación en individuos con autismo. En este estudio, utilizando un método de medición mejorado, los autores replicaron esta asociación en una población independiente.

**Métodos:** Los autores obtuvieron datos de secuencias del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) y data de los fenotipos en 215 individuos del proyecto *Autism Speaks MSSNG*. Se derivaron número de copias de los datos de WGS utilizando la técnica de lectura en profundidad de las secuencias. Se utilizó un modelo lineal de efectos mixtos para evaluar la asociación entre el número de copias de Olduvai CON1 y la gravedad de los síntomas medida por la Entrevista Diagnóstica de Autismo–Revisada. Los autores entonces compararon los datos de estudios anteriores (N=524) para análisis finales.

**Resultados:** Se observó una asociación lineal significativa entre el número de copias de CON1 y la puntuación diagnóstica social (SDS, por sus siglas en inglés) ( $\beta=0,24$ ) y la puntuación diagnóstica comunicativa (CDS, por sus siglas en inglés) ( $\beta=0,23$ ). Utilizando los datos combinados, los autores presentan asociaciones significativas fuertes de la dosis de CON1 con las puntuaciones SDS ( $\beta=0,18$ ) y CDS ( $\beta=0,13$ ). Los autores también implican subtipos de Olduvai encontrados en dos genes, NBPF1 y NBPF14 ( $R^2=6,2\%$ ). Las asociaciones se encontraron preferentemente en familias multiplex, versus simplex.

**Conclusiones:** El hallazgo de una tercera asociación dependiente de la dosis entre las secuencias de Olduvai y la gravedad del autismo, preferentemente en familias multiplex, ofrece evidencia sólida de que este dominio de proteína altamente duplicado y sub-examinado juega un papel importante en el autismo heredado.

(*Am J Psychiatry* 2019; 176:643–650)

# GWAS de intento de suicidio en trastornos psiquiátricos y asociación a las puntuaciones de riesgo poligénico de depresión mayor

Niamh Mullins, Ph.D., Tim B. Bigdeli, Ph.D., Anders D. Børglum, Ph.D., Jonathan R.I. Coleman, Ph.D., Ditte Demontis, Ph.D., Divya Mehta, Ph.D., Robert A. Power, Ph.D., Stephan Ripke, Ph.D., Eli A. Stahl, Ph.D., Anna Starnawska, Ph.D., Adebayo Anjorin, M.R.C.Psych., Aiden Corvin, Ph.D., Alan R. Sanders, M.D., Andreas J. Forstner, M.D., Andreas Reif, M.D., Anna C. Koller, M.Sc., Beata Świątkowska, Ph.D., Bernhard T. Baune, Ph.D., Bertram Müller-Myhsok, Ph.D., Brenda W.J.H. Penninx, Ph.D., Carlos Pato, Ph.D., Clement Zai, Ph.D., Dan Rujescu, Ph.D., David M. Hougaard, M.D., Digby Quested, M.D., Douglas F. Levinson, Ph.D., Elisabeth B. Binder, Ph.D., Enda M. Byrne, Ph.D., Esben Agerbo, Dr.Med.Sc., Fabian Streit, M.S., Fermin Mayoral, Ph.D., Frank Bellivier, Ph.D., Franziska Degenhardt, M.D., Gerome Breen, Ph.D., Gunnar Morken, Ph.D., Gustavo Turecki, Ph.D., Guy A. Rouleau, Ph.D., Hans J. Grabe, M.D., Henry Völzke, Ph.D., Ian Jones, Ph.D., Ina Giegling, Ph.D., Ingrid Agartz, Ph.D., Ingrid Melle, Ph.D., Jacob Lawrence, M.R.C.Psych., James T.R. Walters, Ph.D., Jana Strohmaier, Ph.D., Jianxin Shi, Ph.D., Joanna Hauser, Ph.D., Joanna M. Biernacka, Ph.D., John B. Vincent, Ph.D., John Kelsoe, M.D., John S. Strauss, M.D., Jolanta Lissowska, Ph.D., Jonathan Pimm, M.R.C.Psych., Jordan W. Smoller, Ph.D., José Guzman-Parra, Ph.D., Klaus Berger, M.D., Laura J. Scott, Ph.D., Lisa A. Jones, Ph.D., M. Helena Azevedo, Ph.D., Maciej Trzaskowski, Ph.D., Manolis Kogevinas, Ph.D., Marcella Rietschel, M.D., Marco Boks, Ph.D., Marcus Ising, Ph.D., Maria Grigoriou-Serbanescu, Ph.D., Marian L. Hamshere, Ph.D., Marion Leboyer, Ph.D., Mark Frye, M.D., Markus M. Nöthen, M.D., Martin Alda, M.D., Martin Preisig, M.D., Merete Nordentoft, M.D., Michael Boehnke, Ph.D., Michael C. O'Donovan, Ph.D., Michael J. Owen, Ph.D., Michele T. Pato, M.D., Miguel E. Renteria, Ph.D., Monika Budde, Dipl.-Psych., Myrna M. Weissman, Ph.D., Naomi R. Wray, Ph.D., Nicholas Bass, M.R.C.Psych., Nicholas Craddock, Ph.D., Olav B. Smeland, Ph.D., Ole A. Andreassen, Ph.D., Ole Mors, Ph.D., Pablo V. Gejman, M.D., Pamela Sklar, Ph.D., Patrick McGrath, M.D., Per Hoffmann, Ph.D., Peter McGuffin, Ph.D., Phil H. Lee, Ph.D., Preben Bo Mortensen, M.D., René S. Kahn, Ph.D., Roel A. Ophoff, Ph.D., Rolf Adolfsson, Ph.D., Sandra Van der Auwera, Ph.D., Srdjan Djurovic, Ph.D., Stefan Kloiber, M.D., Stefanie Heilmann-Heimbach, Ph.D., Stéphane Jamain, Ph.D., Steven P. Hamilton, Ph.D., Susan L. McElroy, M.D., Susanne Lucae, Ph.D., Sven Cichon, Ph.D., Thomas G. Schulze, M.D., Thomas Hansen, Ph.D., Thomas Werge, Ph.D., Tracy M. Air, M.Sc., Vishwajit Nimgaonkar, Ph.D., Vivek Appadurai, Ph.D., Wiepke Cahn, Ph.D., Yuri Milaneschi, Ph.D., Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ayman H. Fanous, M.D., Kenneth S. Kendler, M.D., Andrew McQuillin, Ph.D., Cathryn M. Lewis, Ph.D.

**Objetivo:** Más del 90% de las personas que intentan suicidarse tienen un diagnóstico psiquiátrico; sin embargo, los estudios de gemelos y familiares sugieren que la etiología genética del intento de suicidio es parcialmente distinta de la de los propios trastornos psiquiátricos. Los autores presentan el estudio de asociación del genoma completo (GWAS) más amplio sobre intento de suicidio, utilizando cohorte de individuos con trastorno de depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia del Consorcio de Genómica Psiquiátrica.

**Métodos:** Las muestras incluían 1.622 personas que habían intentado suicidarse y 8.786 sin intento de suicidio, con trastorno de depresión mayor; 3.264 personas que habían intentado suicidarse y 5.500 sin intento de suicidio, con trastorno bipolar; y 1.683 personas con intentos de suicidio y 2.946 sin intento de suicidio con esquizofrenia. Se realizó un GWAS de intento de suicidio comparando los que habían hecho algún intento de suicidio con aquellos que no lo habían hecho para cada uno de los trastornos, y posteriormente un meta-análisis de todos los trastornos. Las puntuaciones de riesgo poligénico se utilizaron para investigar la relación genética entre el intento suicida y los trastornos psiquiátricos.

**Resultados:** Se encontraron tres sitios (loci) significativos del

genoma completo para los intentos de suicidio: uno asociado al intento suicida en trastorno de depresión mayor, uno asociado con el intento suicida en trastorno bipolar y uno en el meta-análisis de intento suicida en trastornos del ánimo. Estas asociaciones no fueron replicadas en cohortes independientes con trastornos del ánimo, del biobanco del Reino Unido e iPSYCH. No se encontraron asociaciones significativas en el meta-análisis de los tres trastornos. Las puntuaciones de riesgo poligénico para depresión mayor estuvieron asociadas de manera significativa al intento de suicidio en el trastorno de depresión mayor ( $R^2=0,25\%$ ), trastorno bipolar ( $R^2=0,24\%$ ) y esquizofrenia ( $R^2=0,40\%$ ).

**Conclusiones:** Este estudio brinda nueva información sobre las asociaciones genéticas y demuestra que la carga genética de la depresión mayor aumenta el riesgo de intento de suicidio en los trastornos psiquiátricos. Más esfuerzos colaborativos para aumentar el tamaño de muestra pueden ayudar a identificar de manera más robusta las asociaciones genéticas y ofrecer una mayor comprensión biológica de la etiología de los intentos suicidas.

(*Am J Psychiatry* 2019; 176:651–660)

## La relación entre la carga de la variedad común de esquizofrenia y el número de descendientes en el biobanco del Reino Unido

Valentina Escott-Price, Ph.D., Antonio F. Pardiñas, Ph.D., Enrique Santiago, Ph.D., James Walters, Ph.D., George Kirov, Ph.D., Michael J. Owen, Ph.D., Michael C. O'Donovan, Ph.D.

**Objetivo:** La esquizofrenia está asociada a una reducción marcada del éxito reproductivo, si bien los alelos que son comunes contribuyen sustancialmente a la carga del trastorno. Entre las varias explicaciones para esto, se ha postulado que los individuos que portan alelos de riesgo pero que no están afectados tienen cierta ventaja reproductiva, contrarrestando los efectos de la selección negativa entre los que están afectados. Los autores se propusieron probar esta hipótesis, aislando los efectos de los alelos de riesgo sobre la fecundidad de los efectos que son contingentes en la expresión de la esquizofrenia.

**Métodos:** La carga de los alelos de riesgo de la esquizofrenia, indexado por una puntuación de riesgo poligénico (PRS, por sus siglas en inglés), portados por 139.679 participantes en el estudio del Biobanco del Reino Unido que no tenían esquizofrenia, se comparó con el número de descendientes de estos individuos.

**Resultados:** La carga alta de esquizofrenia en sujetos de estudio sin el trastorno manifiesto se asoció de manera débil pero

significativa con tener más hijos ( $B=0,006$ ; IC 95%= $0,002$ ;  $0,010$ ). La relación fue dependiente del sexo, con una correlación positiva entre el número de hijos y la carga en las mujeres ( $B=0,011$ ; IC 95%= $0,006$ ;  $0,016$ ), mientras que en los hombres, una mayor carga se asoció a no tener hijos (odds ratio= $0,96$ ; IC 95%= $0,94$ ;  $0,98$ ). El efecto negativo en el número de hijos asociado a la propia esquizofrenia fue entre dos y 15 veces mayor que el efecto positivo asociado a la PRS en individuos no afectados.

**Conclusiones:** Estos hallazgos sugieren que una relación compleja entre la carga y la fecundidad es consistente con la selección sexual. Aunque el patrón general de una correlación positiva débil a la carga puede contribuir a la persistencia de los alelos de riesgo de esquizofrenia, estos resultados indican que la selección negativa que actúa en individuos de la población general afectados con esquizofrenia es mayor que cualquier ventaja conferida por la carga genética en los individuos no afectados.

(*Am J Psychiatry* 2019; 176:661–666)