



INSTITUTO NACIONAL  
DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE

# Información

## Clínica

Volumen 18

Número 6

Junio 2007

### ¿Hay diferencias entre los antidepresivos respecto al riesgo de suicidio que puedan generar?

■ Esta es una pregunta que ha motivado el interés de centros académicos y de investigación en trastornos afectivos alrededor del mundo. La primera consideración que surge es si realmente los antidepresivos que se utilizan en la actualidad incrementan el riesgo y si son diferentes en este sentido, con respecto a los antiguos antidepresivos tricíclicos. Todo parece indicar que no hay diferencias al respecto y el posible aumento de riesgo queda en duda. Sin embargo, a fines del año 2004 las agencias reguladoras de fármacos en los Estados Unidos de Norteamérica y en algunos países de Europa, emitieron un comunicado de riesgo que indicaba que los adultos tratados con antidepresivos deberían ser evaluados de manera estrecha ya que, en las primeras etapas del tratamiento sus cuadros podrían empeorar o se podía incrementar la posibilidad de pensamientos o de conducta suicida.

Parte de esta preocupación surgió debido a que en años previos, varias publicaciones de meta-análisis de ensayos clínicos sugirieron que en pacientes menores de 19 años tratados con inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), se incrementaba el riesgo de suicidio. No obstante, el análisis posterior de otras publicaciones concluyó que el tratamiento con estos fármacos no incrementa ese riesgo en pacientes adultos.

Para aportar más información al tema, aparece una nueva publicación que presenta datos provenientes del Reino Unido, donde se hace una comparación del riesgo entre varios antidepresivos. El impacto de este trabajo radica en que, valiéndose los autores del registro preciso de pacientes que su sistema de salud permite, valoran una muestra muy amplia de sujetos expuestos al uso de antidepresivos a lo largo de una década. Para ello, se seleccionó pacientes de los registros médicos electrónicos de primer nivel de atención, que tuvieron una prescripción incidente para

venlafaxina (VLX), citalopram, fluoxetina o dotiepina, entre 1995 y 2005. Se incluyó sujetos entre los 18 y los 89 años, con diagnóstico de depresión (90.5% de la muestra) o de ansiedad y con seguimiento mínimo de un año. El estudio comprendió el tiempo desde el momento de la prescripción incidente hasta el momento de aparición de un suicidio consumado, de un intento de suicidio o de la finalización del periodo de seguimiento. Se tomó en cuenta las dosis prescritas, los periodos de suspensión de los fármacos y el uso simultáneo de más de un medicamento. Para unificar el periodo de exposición a los fármacos, se realizó un procedimiento de riesgo persona-años, en el que se totalizó el tiempo de exposición por persona para cada uno de los medicamentos. Consideraron como elementos que podrían repercutir en la generación de datos inexactos (confusores), la edad, el sexo, el diagnóstico, los intentos previos de suicidio, los sucesos estresantes de la vida, el

### Contenido

<b>¿Hay diferencias entre los antidepresivos respecto al riesgo de suicidio que puedan generar?</b>	<b>31</b>
<b>Correlatos neuronales de la teoría de la mente y la empatía: Un estudio con resonancia magnética funcional</b>	<b>32</b>
<b>El trastorno de déficit de la atención en niñas</b>	<b>33</b>
<b>Depresión y comorbilidades en adultos con antecedentes de abuso y negligencia durante la infancia</b>	<b>34</b>
<b>Diferencias de eficacia entre los distintos antipsicóticos</b>	<b>35</b>
<b>El uso del metilfenidato en etapas tempranas de la vida y sus posibles efectos neuronales</b>	<b>36</b>

estilo personal de vida, la historia psiquiátrica familiar, la comorbilidad psiquiátrica y la presencia de otros padecimientos crónicos no mentales. El efecto potencial de confusión se evaluó para cada covariable comparando la proporción de las tasas de incidencia ajustada con el método estadístico de Mantel Haenszel. Adicionalmente se construyó un modelo de regresión de riesgo de Cox, dependiente del tiempo.

La tasa de incidencia tanto de suicidio consumado como de primer intento suicida fue mayor para VLF comparada con los otros fármacos. La incidencia de conducta suicida en general fue mayor para todos los fármacos en los primeros 30 días de tratamiento. El riesgo no ajustado de suicidio consumado fue más de dos veces mayor durante el tratamiento con VLF. El ajuste para los confusores en los modelos de suicidio consumado redujo el exceso de riesgo por lo menos en 50% en cada comparación. El riesgo no ajustado de intentos fue igualmente alto durante el tratamiento con VLF, pero también se redujo considerablemente después del ajuste para confusores.

La principal fortaleza de este trabajo radica en la amplia muestra de sujetos incluidos (219,088 pacientes), y en lo completo de los datos obtenidos de manera longitudinal a lo largo del periodo del estudio. Por otra parte, los datos confirman las asociaciones esperadas como factores de riesgo para suicidio. No obstante, presenta también una serie de limitaciones que hay que tomar en cuenta para evaluar con objetividad los resultados obtenidos.

No se hizo una medida directa para determinar la gravedad de los cuadros clínicos. Muchas variables, tales como la presencia de sucesos estresantes en la vida, no pudieron determinarse con claridad por medio de la información a la que se tuvo acceso. No existe certeza de que los desenlaces de los casos hayan sido registrados sin posibilidad de error.

El mayor riesgo de suicidio imputado a la VLF se explica debido a que este fármaco lo recibieron con más frecuencia sujetos con cuadros depresivos de mayor gravedad, de más complejidad, con más comorbilidad y con un número importante de factores de riesgo. Esto se debe al concepto general que se tiene en el ámbito médico (sea o no verdadero), de que un antidepresivo con efecto dual es más potente y por lo tanto debe usarse en los casos más complejos.

Es evidente que al ajustar el análisis considerando los factores de confusión, se acortan las diferencias entre la VLF y el resto de los antidepresivos, por lo que todos estos aspectos llevan a la conclusión de que la pregunta no está aún debidamente contestada.

(Beatriz Zamora López)

## Bibliografía

RUBINO A, ROSKELL N, TENNIS P y cols.: Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine and dothiepin: a retrospective cohort study. *Br Med J*, 334: 242-247, 2007.

# Correlatos neuronales de la teoría de la mente y la empatía: un estudio con resonancia magnética funcional

■ Los humanos somos animales sociales. El éxito de la interacción social depende de la habilidad para detectar procesos cognitivos y emocionales en otros. La atribución de estados mentales como los deseos, las intenciones y las creencias en otros ha sido referida como “Teoría de la mente” (ToM) o “Mentalización”. Por otro lado, la empatía ha sido descrita como la habilidad para inferir y compartir la experiencia emocional de otros. Las observaciones de pacientes con carencia de ToM y/o empatía, a través de recientes investigaciones por medio de métodos de neuroimagen, han provisto evidencia empírica de una base neural para la mentalización y la empatía. Estos trabajos proponen un circuito de 3 áreas que se asocian principalmente con el procesamiento de ToM e incluyen: la corteza medial prefrontal (mPFC), el surco postero-superior del temporal (STS) y el polo temporal.

En un trabajo de Farrow en el que se utilizó la Resonancia Magnética Funcional (RMf) se encontraron áreas de activación en el giro frontal superior e inferior, el giro temporal medio y el precuneo cuando los respondedores hacían juicios empáticos en la tarea. La relación directa entre ToM y empatía aún no está determinada; mientras la teoría de la simulación supone que ambos procesos se apoyan, otros argumentan una disociación de empatía y ToM. Con base en las evidencias disponibles de los estudios de imagen cerebral para ToM y empatía, se ha observado tanto la participación de una red neuronal común, como la de una red neuronal alterna para cada uno. Sin embargo, no hay estudios que hayan ligado estos dos procesos. Tal enfoque podría ayudar aun más a entender la asociación entre ToM y empatía.

Los autores de este artículo investigaron los correlatos neuronales de ToM y empatía en voluntarios sanos mediante el uso de una tarea visual de caricaturas a través de imagen por RMf. Se reclutaron quince participantes hombres, sanos y diestros, de una población estudiantil universitaria. La morbilidad psiquiátrica y el trastorno por uso de sustancias fueron evaluados con la entrevista clínica estructurada: Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Ninguno de los participantes tenía alguna patología médica o neurológica previa, ni habían utilizado alguna medicación o sustancia ilícita en las dos semanas previas a la adquisición de imágenes. El paradigma de activación visual consistió en presentar a los sujetos una historieta corta. El estímulo fue presentado en bloques y hubo cuatro categorías de historias: “Teoría de la mentalización” (“ToM”), “Empatía” (“Emp”), “Causalidad física de un personaje” (“Personaje 1”) y “Causalidad fí-

sica de dos personajes” (“Personaje 2”). Cada condición fue presentada en pares, así que la tarea consistió en 8 bloques totales. En cada bloque se presentaron cinco historietas diferentes que representaban una corta historia. Cada historieta fue mostrada por 6 segundos sobre la parte superior media de la pantalla. Posteriormente dos pinturas mostraron resultados posibles del escenario siendo superpuestas en el fondo de la mitad de la pantalla durante 4.5 segundos. Los participantes requirieron hacer una elección entre dos finales de la historia utilizando un botón de la caja. Solo uno de los resultados representaba un final plausible de la historia (“final correcto”). Hubo una pregunta introductoria proporcionada al inicio de cada bloque, diseñada para involucrar al participante en lo correspondiente al constructo mental y las respuestas fueron grabadas. Se utilizó un resonador Philipps Gyroscan de 1.5 T. La evaluación psicométrica, los datos sociodemográficos y de las pruebas realizadas fueron analizados usando el programa estadístico SPSS 11.5. Se utilizó un modelo lineal general para las medidas repetidas para comparar las medias de los datos de las tareas realizadas. Todas las pruebas tuvieron dos colas y se utilizó un valor de  $p < 0.05$  para determinar las significancia estadística. El efecto del grupo de interés fue evaluado con una prueba  $t$  de una muestra para contrastar los voxels del mapa. Se consideró un voxel significativo si el puntaje de  $z$  fue mayor que 3.09, correspondiente a  $p < 0.001$  no corregida.

Respecto a los resultados de la realización de tareas, no hubo diferencias significativas en la media de las respuestas dadas entre ambas condiciones. La mayoría de las historias fueron contestadas dentro del tiempo de respuesta proporcionado. Las activaciones significativas asociadas con el procesamiento de la “ToM” – “Personaje 1” se encontraron principalmente en la corteza temporal y frontal. Las áreas de activación estadísticamente significativas asociadas con el procesamiento de “Emp” – “Personaje 2” fueron la unión temporoparietal izquierda, el giro temporal medio y los polos temporales bilaterales. Las áreas de activación común en el procesamiento de “ToM” y “Emp” incluyeron la unión temporo parietal bilateral, el giro temporal medio extendido a los polos temporales y el giro temporal inferior extendido al giro fusiforme. Al comparar el efecto diferencial de la interacción (“ToM”-“Personaje 1”) con (“Emp” – “Personaje 2”) se encontró para la ToM mayor activación del lóbulo temporal superior derecho, el giro frontal medio izquierdo, la corteza orbitofrontal lateral derecha y cuneo. Las áreas que fueron significativamente más activas para la empatía en el contraste (“Emp” – “Personaje 2”) con (“ToM” – “Personaje 1”) incluyeron la corteza prefrontal medial derecha, la amígdala izquierda / giro, el cíngulo anterior, el cíngulo posterior derecho y el giro occipital medio.

De acuerdo a esta evidencia los autores sugieren que ambos, ToM y empatía dependen de la activación de redes neuronales cerebrales similares involucradas en la percepción social, denominadas corteza prefrontal medial, lóbulo temporal superior y polos temporales. Estas áreas forman la base para hacer inferencias sobre los estados mentales de los otros, pero además se requiere de la participación de redes involucradas con la emoción, parti-

cularmente la amígdala. Se requieren más investigaciones para avanzar en el entendimiento de estos circuitos y su deterioro en ciertos grupos de pacientes.

(Patricia Zavaleta Ramírez, Jorge González Olvera)

## Bibliografía

VÖLLM BA, TAYLOR ANW, RICHARDSON P y cols: Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29: 90–98, 2006.

## El trastorno de déficit de la atención en niñas

■ El trastorno por déficit de la atención con hiperactividad (TDAH) tiene una larga historia de evolución conceptual y nosológica, sin embargo a pesar de ser una enfermedad ampliamente estudiada aún existe confusión e incertidumbre cuando se considera el diagnóstico en mujeres. Los autores de este artículo mencionan que pudiera ser frecuente el que las mujeres con TDAH sean menos reconocidas, insuficientemente diagnosticadas y en consecuencia tratadas de manera inadecuada, debido a que por diversas razones la nosología se ha centrado en la hiperactividad y por que es más probable que se presente en los hombres y se acompañe de comportamiento impulsivo. Así también, la mayoría de las investigaciones han sido conducidas exclusivamente en hombres o en grupos mezclados de jóvenes, con pocos esfuerzos para distinguir las diferencias de sexo en los síntomas o en su respuesta, siendo poco claro dicho concepto.

La revisión de la bibliografía realizada por estos autores reporta que la prevalencia mundial de TDAH definida por el DSM IV tiene registros entre 8% y 12%. La proporción masculino: femenino varía de 9:1 a 3:1 si la muestra es referida clínicamente o se ha realizado con base en la comunidad. Estudios recientes al respecto, indican una estrecha diferencia en la proporción por sexos.

Aun siendo conservadores con los datos disponibles, existen al menos un millón de mujeres adolescentes sólo en los EU y 32 millones alrededor del mundo con TDAH. Los esfuerzos por determinar la prevalencia a lo largo de la vida de los subtipos de TDAH en mujeres reportan 4% para el subtipo inatento, 2.2% para el subtipo hiperactivo-impulsivo y 3.7% para el subtipo combinado (9%).

Muchos estudios han concluido que los síntomas de hiperactividad e impulsividad están implícitamente presentes en mujeres con TDAH y que no existen diferencias debido al género. Sin embargo, algunos autores argumentan que debería implementarse una modificación específica para cada sexo en el criterio diagnóstico de gravedad de los síntomas, debido a que las mujeres con TDAH generalmente tienen menor intensidad de los síntomas que los hombres. Las investigaciones han confirmado que las mujeres tienen rangos más bajos de

comportamientos externalizados que los hombres, quizá la más sobresaliente diferencia sean los bajos niveles de trastornos de conducta entre mujeres con TDAH.

El complejo sintomático de inatención con base en el género es un punto central en los argumentos alrededor del TDAH. Investigaciones recientes han encontrado que las mujeres tienen 2.2 veces mayor probabilidad que los hombres de tener TDAH subtipo inatento y que la aparición de los síntomas o su reconocimiento en este subtipo ocurre frecuentemente después de los 7 años de edad.

Así mismo, los estudios han confirmado que los rangos de prevalencia del TDAH tienen un impacto significativo si el criterio de deterioro se utiliza o no para el diagnóstico y que la falla en no tomarlo en cuenta puede llevar a “incrementar artificialmente” los rangos de prevalencia. A pesar de ello, las diferencias de género al respecto han sido inconsistentes, un ejemplo es que los estudios de cohorte no han sido un método adecuado para evaluar si existen o no diferencias entre hombres y mujeres ya que han utilizado muestras clínicas donde el mayor deterioro se ha visto en ambos sexos, mientras que en estudios de población abierta los hombres con TDAH parecen tener mayor deterioro que las mujeres con este trastorno.

El desempeño académico de hombres y mujeres con TDAH es similar. Sin embargo, los maestros tienden a atribuir mayor deterioro en las medidas de inatención, hiperactividad e impulsividad a los hombres con TDAH que a las mujeres con el mismo trastorno. Así, existe un riesgo de sub diagnóstico en mujeres con TDAH cuando son considerados los reportes de los maestros para la formulación del diagnóstico. El deterioro social asociado con TDAH sin considerar el sexo, es un predictor importante de abuso tardío de sustancias y otras secuelas a largo plazo.

Hasta hoy, los estudios de comorbilidad psiquiátrica en TDAH han producido resultados contradictorios; algunos no encuentran diferencias de sexo, otros reportan mayor comorbilidad en mujeres que en hombres y otros tantos han encontrado en las mujeres baja prevalencia de trastornos de la conducta y mayor prevalencia de trastornos internalizados.

La evidencia de datos de abuso de sustancias específicas por sexo se correlaciona sorprendentemente con mayor fuerza en mujeres que en hombres, aun cuando las mujeres tienen significativamente menor número de trastornos de conducta. Los esfuerzos por encontrar diferencias en la neurofisiología han sido limitados, pero se ha sugerido en un solo estudio que independientemente de la edad los hallazgos de la reducción de metabolismo cerebral son más específicas para mujeres con TDAH.

Finalmente, no existe evidencia que sugiera una diferencia en la respuesta al tratamiento tomando en cuenta el sexo de los pacientes. Es importante reconocer estas diferencias y hacer una evaluación cuidadosa cuando se considera el diagnóstico en mujeres, ya que tienen el mismo riesgo en comparación con los hombres en cuanto a morbilidad y deterioro. Así también, la detección oportuna de estas pacientes puede modificar su pronóstico.

## Bibliografía

STALLER J, FARAONE S V: Attention-deficit hyperactivity disorder in girls. *CNS Drugs*, 20:107-123, 2006.

# Depresión y comorbilidades en adulto con antecedentes de abuso y negligencia durante la infancia

■ El maltrato infantil es un fenómeno universal cuyas consecuencias han sido insuficientemente estudiadas. De acuerdo a diversos informes publicados, en el año 2002, en los Estados Unidos de Norteamérica se realizaron 2.6 millones de referencias por posible maltrato infantil y 896,000 casos fueron investigados y llevados a juicio. El abuso infantil se ha asociado al desarrollo posterior de diversos trastornos como la depresión. Parece ser que de manera específica, la experiencia de abuso sexual infantil y las conductas de negligencia parental se relacionan con el desarrollo de esta entidad clínica. Una investigación reciente abordó esta relación, efectuando un estudio comparativo sobre el riesgo para el desarrollo de la depresión mayor (DM) entre sujetos con antecedentes de abuso y negligencia y un grupo comparativo sin dichos antecedentes, que fueron valorados hasta llegar a la etapa adulta joven. Los puntos fundamentales fueron identificar las diferencias de ese riesgo por tipo de abuso y/o negligencia y comparar la edad de inicio de los casos que presentaron DM, así como la comorbilidad de la depresión con otros trastornos psiquiátricos. El diseño fue de una cohorte prospectiva en la que un número de casos de niños con el antecedente de abuso y/o negligencia determinados así por juicio legal, se compararon con un grupo similar (de acuerdo a edad, sexo, grupo étnico y clase social) de niños no victimizados. Sólo se incluyeron sujetos que presentaron el problema antes de los 12 años de edad. Después de 22 años de seguimiento en promedio, un grupo de evaluadores que desconocía el objetivo del estudio, entrevistó a los sujetos con un procedimiento clínico estandarizado (la entrevista Diagnostic Interview Schedule). Los sujetos del estudio también desconocían el motivo de sus entrevistas.

Se entrevistaron a un total de 1196 sujetos, correspondiente a 75% de la muestra inicial. Del grupo, 48.7% de los entrevistados fueron mujeres y la edad promedio fue de 28 años. El grupo de estudio y el de control fueron similares en cuanto a los aspectos sociodemográficos. Se valoró la presencia actual y a lo largo de la vida de DM, y otros trastornos como estrés postraumático (TEPT), ansiedad generalizada (TAG), distimia y trastorno antisocial de la personalidad, así como abuso y/o dependencia a sustancias. Se efectuó un análisis de regresión logística para examinar los efectos del abuso y/o negligencia sobre las variables diagnósticas. El coeficiente de regresión se transformó en razón de

momios para cada interpretación. Por medio de un análisis de varianza se comparó entre los grupos: edad de inicio del trastorno, síntomas depresivos y número de episodios depresivos. Finalmente, la prueba de Mantel-Cox se aplicó para evaluar las funciones de supervivencia. Se agruparon los casos de acuerdo al tipo de experiencia de abuso en: experiencia en una sola ocasión de abuso físico, abuso sexual y negligencia y sujetos que fueron víctimas de más de una experiencia de cualquier tipo.

Quienes experimentaron abuso físico o múltiples experiencias de abuso físico y/o negligencia presentaron un riesgo más elevado para DM que los controles ( $p < 0.05$ ). Al compararlos con los controles, un mayor número de individuos con historia de abuso y/o negligencia reunieron criterios clínicos para episodio depresivo actual ( $p \leq 0.05$ ). Los adultos con historia de negligencia en la infancia, abuso sexual y múltiples tipos de abuso y/o negligencia tenían de manera significativa un mayor número de síntomas depresivos que los controles. También, el grupo en estudio manifestó los primeros síntomas depresivos en edades menores que los controles, con una diferencia significativa. Del total de la muestra, 91.3% del grupo de estudio y 83.4% del grupo control de los sujetos diagnosticados con DM a lo largo de la vida, también reunieron criterios para al menos un trastorno adicional. Los diagnósticos más frecuentemente encontrados en comorbilidad fueron distimia, abuso y/o dependencia a sustancias, TEPT y personalidad antisocial.

Los resultados de este estudio son relevantes para comprender mejor la participación de los sucesos ambientales en el desarrollo de los fenómenos psicopatológicos. De acuerdo con los datos obtenidos, es claro que el vivir este tipo de experiencias física y mentalmente traumatizantes predispone a los individuos a desarrollar manifestaciones afectivas posteriores. Aun con las limitaciones metodológicas que este tipo de trabajos presenta, se pudo distinguir clara y comparativamente con el grupo control que las posibilidades de tener un episodio depresivo se incrementan cuando se experimentan los fenómenos de abuso y negligencia. Indudablemente, se tiene que correlacionar el impacto de esos fenómenos con los aspectos de predisposición biológica para poder distinguir mejor a los sujetos en riesgo de desarrollar problemas afectivos.

(Brisa G. Monroy Cortés)

## Bibliografía

SPATZ-WIDOM C, DUMONT K, CZAJA S y cols.: a prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 49-58, 2007.

## Diferencias de eficacia entre los distintos antipsicóticos

■ El desarrollo de medicamentos para el tratamiento de las psicosis en general y de la esquizofrenia en particular, se ha visto enriquecido en el curso de los años con la

aparición de los nuevos antipsicóticos atípicos, denominados así por sus diferencias con los anteriores en cuanto a sus mecanismos de acción farmacológica. Sin embargo, muchos clínicos aún cuestionan si realmente esta segunda generación de antipsicóticos es más eficaz que los que se utilizaban previamente para el tratamiento de las manifestaciones esquizofrénicas. Si se revisan los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados más recientes (la mayoría de ellos patrocinados por la industria farmacéutica), los antipsicóticos atípicos son consistentemente más efectivos que los antipsicóticos de primera generación también llamados convencionales. Esta diferencia ha sido particularmente contrastada respecto al control de los síntomas negativos de la enfermedad. Por otra parte, es incuestionable que los atípicos son mejor tolerados, causan menos efectos extrapiramidales y mejoran el apego al tratamiento por parte de los enfermos.

Con la finalidad de profundizar más en el conocimiento de la eficacia comparativa de estos fármacos, un grupo de investigadores subvencionados por el gobierno británico diseñó un ensayo clínico que incluyó a un total de 227 pacientes con esquizofrenia crónica. Este estudio conocido por las siglas CUtLASS 1 (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) asignó a cada paciente la prescripción de un antipsicótico atípico (excluyendo la clozapina) o uno de tipo convencional y se observó la respuesta y la evolución a lo largo de un año. Cada clínico responsable de un paciente determinaba qué fármaco utilizar. En caso de falta de respuesta el medicamento podía sustituirse por otro de la misma clase.

Al comparar los resultados finales, los investigadores no encontraron diferencias con significancia definitiva en las mediciones primarias de eficacia entre todos los fármacos. Tampoco encontraron diferencias al comparar los resultados de la aplicación de un instrumento de calidad de vida que medía el desempeño social, psicológico y ocupacional. Tal vez el resultado más inesperado fue que tampoco hubo distinciones entre los dos grupos de medicación en cuanto a la presencia de síntomas extrapiramidales, apego al tratamiento, actitudes ante la medicación o en las escalas que valoran los síntomas positivos y negativos.

Estos resultados dan lugar a una serie de consideraciones por parte de los autores del trabajo. Para ellos es claro que una de las limitaciones de los ensayos clínicos que evalúan comparativamente la eficacia de los antipsicóticos atípicos es que utilizan habitualmente como fármaco comparativo al haloperidol en dosis altas, sin ajustes de dosis de acuerdo a la determinación de niveles sanguíneos y sin el uso de antiparkinsonianos. Por otra parte, el tipo de sujetos incluidos en los ensayos suele ser sin condiciones de cronicidad ni con otros problemas asociados en comorbilidad. Al efectuar estudios con diseños que permiten mayores opciones para los clínicos y con muestras más diversas de pacientes, la superioridad de los atípicos resulta menos clara. Por lo tanto estos resultados deberán tomarse en consideración por los clínicos para el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo, sobre todo en cuanto a los aspectos relacionados con el equilibrio costo/beneficio.

## Bibliografía

JONES PB, BARNES TRE, DAVIES L y cols.: Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second vs first generation antipsychotic drugs in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 63: 1079-1087, 2006.

# El uso del metilfenidato en etapas tempranas de la vida y sus posibles efectos neuronales

■ La utilización del metilfenidato (MFD) en niños y adolescentes es un tema de gran controversia, desde hace ya un buen tiempo, para el cual todavía no hay una respuesta definitiva. Si bien en ciertas ocasiones su prescripción puede dar lugar a situaciones de uso inapropiado e injustificado, es indudable que su correcta administración como psicoestimulante genera grandes beneficios terapéuticos en ciertas condiciones clínicas e incluso en niños en etapa preescolar. Se desconoce con precisión el efecto que este fármaco pueda tener a largo plazo sobre el cerebro. Se han publicado a la fecha un buen número de estudios preclínicos en animales de experimentación con la finalidad de conocer un poco más sobre estos efectos. Sin embargo, hasta ahora los resultados han sido muy variables y llevan a la conclusión de que se requieren estudios más específicos. En este trabajo, un grupo de investigadores evaluó si la exposición a MFD en ratas preadolescentes generaba modificaciones posteriores en los procesos de neurogénesis del hipocampo. Todos los animales recibieron dos veces al día 2 mg/kg de MFD por vía intraperitoneal o bien solución salina durante la etapa de preadolescencia (días 20 a 25 postnatales). Durante las siguientes etapas del desarrollo hasta llegar a convertirse en adultos se les determinaron los siguientes aspectos: 1) proliferación celular del hipocampo, 2) neurogénesis y 3) cambios de proliferación celular inducidos por el estrés. En cada una de las pruebas se incluyeron 6 ratas en el grupo experimental y 6 en el grupo comparativo de solución salina.

Contrariamente a lo esperado, no se encontraron diferencias entre las ratas expuestas al MFD y las ratas del grupo de control en cuanto a la proliferación celular en la zona subgranular en ninguna de las etapas evaluadas. Sin embargo, la exposición a MFD redujo de manera significativa la supervivencia a largo plazo de las nuevas células en las ratas adultas (al día 85 postnatal). Esto fue más claro en la región temporal del hipocampo. Si bien las ratas

expuestas a estrés inducido por la técnica de sujeción tuvieron niveles más elevados de corticoesterona, estos niveles elevados no generaron una mayor reducción en la proliferación celular del hipocampo en las ratas tratadas en comparación con las controles, tal y como se habría esperado.

Los resultados de este estudio llevan a varias conclusiones. Por una parte, el efecto del MFD en etapas tempranas de la vida sobre el hipocampo de las ratas fue simultáneamente negativo y positivo. La supervivencia de las nuevas neuronas fue menor en quienes recibieron el compuesto, pero los niveles altos de corticoesterona inducidos por estrés no generaron una reducción de la neurogénesis del hipocampo en los animales tratados, lo que puede interpretarse como un efecto de protección inducido por el fármaco. Por otra parte, si bien estos datos son interesantes, es difícil efectuar las debidas extrapolaciones a los humanos. Se desconoce si las dosis administradas corresponden a las que se utilizan clínicamente. Las aportaciones de este estudio dejan todavía la respuesta inconclusa, por lo que los clínicos que prescriben este medicamento deberán continuar evaluando los riesgos y beneficios de su uso particularmente en esta población.

(Gabriela Villarreal Valdés)

## Bibliografía

LAGACE DC, YEE JK, BOLAÑOS CA y cols.: Juvenile administration of methylphenidate attenuates adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 60: 1121-1130, 2006.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador  
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación  
Dr. Gerhard Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones  
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco  
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Elizabeth Cisneros, Mónica Gameros

