

Influencia de los fármacos estimulantes y no estimulantes en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

Influence of drugs stimulants and non stimulants on attention deficit hiperactivity disorder

Ester L. Antolí Meseguer y Balma Gómez Vicente

Recibido: 17/04/2012

Aceptado: 02/12/2013

Resumen

En la presente revisión se ha pretendido estudiar la neurobiología que subyace al trastorno por déficit de atención/hiperactividad, en primer lugar, y observar cómo afectan los distintos tipos de fármacos, existentes hoy día, en el cerebro de los pacientes con dicha patología para, en última instancia, llegar a una conclusión acerca de cuáles son los fármacos más efectivos a la hora de atenuar los síntomas de la inatención, impulsividad e hiperactividad.

Palabras clave: Neurobiología. TDAH. Metilfenidato. Atomoxetina.

Summary

In the present review we aimed to study in the first place the neurobiology that underlines Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in order to observe how different medicines affect patient's brain with the said pathology and, as a last resort, to conclude about which drugs are more effective in order to ease symptoms such as inattention, impulsiveness and hyperactivity.

Key words: Neurobiology. ADHD. Methylphenidate. Atomoxetine.

Clínica Salud Mental Lledó, S.L.

Correspondencia: Ester Lidón Antolí Meseguer
C/ Alloza nº 133, 2º D
12001 Castellón (España)
www.clinicalledo.com
Contacto: ester@clinicalledo.com

INTRODUCCIÓN

La patología neuropsiquiátrica de inicio infantil, cuyas manifestaciones cardinales se hallan en los dominios sintomáticos de la inatención y de la hiperactividad-impulsividad, se denomina “*attention deficit hyperactivity disorder*” (Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad o TDAH), de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición, texto revisado (DSM-IV-TR). Dicho manual admite tres tipos diferentes: TDAH tipo desatento, TDAH tipo hiperactivo-impulsivo y TDAH tipo combinado. Su etiología reconoce tanto factores genéticos como ambientales. En España, las tasas de TDAH se sitúan alrededor del 1-4 % en población escolar y entre el 3-4 % en adultos (Cardo, Severa y Llobera, 2007; Cardo y Servera, 2005).

El tratamiento del TDAH debe ser multimodal, en el que se incluya el abordaje psicoeducativo de los padres, del niño y de su entorno, y exista una estrecha relación entre profesionales (médicos, psicólogos y profesores). En la actualidad, se sabe que cuando se combinan tratamiento farmacológico e intervención psicosocial, aumenta la tasa de respuesta (hasta el 64 %) y mejoran los síntomas psiquiátricos comórbidos (Soutullo y Álvarez-Gómez, 2013).

METODOLOGÍA

El presente trabajo ha pretendido profundizar en la neurobiología del TDAH, estudiar la evolución que ha seguido el tratamiento farmacológico durante los últimos años hasta la actualidad, y analizar la eficacia terapéutica de los principales fármacos para compararlos con las recomendaciones de las principales guías terapéuticas para dicho trastorno. Para ello, se han utilizado artículos extraídos de la base de datos de *Public Medline* y de *la Revista de Neurología Española*, *la Nice Guideline for ADHD*, *la Guía de Práctica Clínica sobre el TDAH en niños y adolescentes*, así como un total de once manuales publicados en castellano en los últimos once años.

RESULTADOS

Neurobiología del TDAH

El TDAH es un trastorno neurobiológico oca-

sionado por factores biológicos y hereditarios, y aunque las variables ambientales no desempeñan un rol directamente causal, pueden aumentar o reducir la vulnerabilidad de un sujeto a la hiperactividad, así como modular la severidad del trastorno.

Entre los factores biológicos no genéticos destacan las complicaciones prenatales, perinatales y postnatales, como: consumo materno de alcohol, drogas o tabaco durante el embarazo, bajo peso al nacer, hipoxia, retraso en la maduración neurológica o lesiones cerebrales.

Estudios de Neuroimagen

La estimulación de algunas áreas corticales, como las frontales y las parietales inferiores, inducen arousal, así como su ablación lleva a la inatención y al hipoarousal (Belloch *et al*, 2002). Estudios que han empleado técnicas de neuroimagen han comprobado que los lóbulos frontales y los circuitos de los ganglios basales de los niños con TDAH (regiones cerebrales que regulan la inhibición de respuestas, la planificación y la flexibilidad mental) presentan un funcionamiento defectuoso (Miranda *et al*, 2001).

Los estudios publicados sobre análisis morfológico por resonancia magnética estructural (RME), que han intentado investigar el endofenotipo del TDAH, se han centrado en los lóbulos frontales y en los núcleos caudados. El hallazgo positivo más ampliamente replicado es la disminución volumétrica de la región prefrontal derecha. En cuanto al volumen de los núcleos caudados, hay una disminución estadísticamente significativa del volumen total del núcleo caudado derecho del grupo con TDAH respecto del grupo control. En lo que respecta al volumen cerebral total, se observa una disminución, lo que apoya la idea de que el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo: existe una lentificación en el desarrollo cerebral y el volumen global es inferior que el de sujetos control, al igual que es menor el volumen del cerebelo (Castellanos y Acosta, 2004). En definitiva, estos hallazgos dotan de apoyo empírico a las teorías neuropsicológicas que postulan la disfunción de las funciones ejecutivas asociada a la disfunción fronto-subcortical (Soliva-Vila y Vilarroya-Oliver, 2009).

No obstante, aunque el futuro de la neuroimagen en el TDAH es prometedor, existe una gran controversia acerca de su utilidad diagnóstica o

terapéutica (Fernández Mayoralas *et al.*, 2010), por lo que, actualmente, la neuroimagen no está indicada en la práctica clínica habitual, si no es para descartar ciertos trastornos médicos y neurológicos que pudieran imitar los síntomas del TDAH o ser comórbidos con él (Fernández Jaén *et al.*, 2007; Bush, 2008).

Estudios Genéticos

Aunque no se conoce por qué estas estructuras cerebrales son más pequeñas en los sujetos con TDAH, se sospecha que es por la presencia de mutaciones de algunos genes, muy activos en estas áreas. Se ha observado reiteradamente que el TDAH tiene un componente genético substancial, los estudios de familias indican que entre un 55 % y un 91 % de los niños hiperactivos han heredado el trastorno (Lopera, Palacio, Jiménez, Villegas y cols., 1999). Concretamente, los hijos de padres con TDAH tienen hasta un 50 % de probabilidades de sufrir el mismo problema, y la presencia de TDAH en los gemelos univitelinos es del 51 %, mientras que en los gemelos dicigóticos es del 33 %.

Por otro lado, la investigación está poniendo de manifiesto que los genes afectados en los hiperactivos son los encargados de dirigir la manera en que el cerebro utiliza la dopamina. Las personas con TDAH parece que sufren alteraciones en el gen de los receptores de la dopamina o en el gen de los transportadores de la dopamina y, en consecuencia, la generación de receptores menos sensibles a la dopamina, o transportadores hipereficaces, absorben la dopamina tan rápidamente que no dejan al neurotransmisor tiempo suficiente para adherirse a los receptores dopaminérgicos de una neurona vecina. El resultado es un proceso de transmisión alterado, que provoca que el sujeto con TDAH disponga de menores niveles de dopamina que los sujetos normales.

Esta función química afecta, sobre todo, a las áreas del cerebro responsables de la inhibición del comportamiento inadecuado (los lóbulos frontales y los ganglios basales), por lo que se manifiesta en un déficit en el autocontrol, que impide a los sujetos hiperactivos internalizar y aplicar adecuadamente las cuatro funciones ejecutivas necesarias para implicarse con éxito en actividades mentales: memoria de trabajo, internalización del lenguaje

auto dirigido, control de las emociones y de la motivación (Miranda Casas *et al.*, 2001).

Aunque, hasta la fecha, la mayoría de análisis genéticos moleculares del TDAH se han centrado en el sistema dopaminérgico, estudios futuros pretenden estudiar el papel de los receptores de noradrenalina como factores de riesgo para desarrollar un TDAH. Tal como precisaron Pliszka y cols. (1996) y Levy y Hobbes (1988), hay pruebas significativas de que la noradrenalina desempeña un papel tanto en los síntomas hiperactivo-impulsivos del TDAH como en los de desatención.

Con el desarrollo de técnicas genéticas moleculares *multiloci* avanzadas, futuros estudios considerarán probablemente los papeles de los sistemas receptores noradrenérgico, serotoninérgico, muscarínico y nicotínico para estudiar la etiología del TDAH (Brown, 2003).

Función Ejecutiva en el TDAH

La mayoría de las personas que padecen un deterioro crónico en su capacidad de prestar atención, pueden concentrarse muy bien en todas las actividades que les interesan, pero la cosa cambia cuando se trata de actividades en las que el interés disminuye, aunque ellos sepan que son importantes.

La atención no solo es un “haz de concentración”, como diría James según su *Teoría del Foco Atencional*; la falta de atención consiste en un fenómeno complejo que puede incluir capacidad de distracción excesiva, dejar las cosas para mañana, problemas en la organización del trabajo, evitación de tareas que requieren esfuerzo mental mantenido, atención insuficiente a los detalles, pérdida de pertenencias, fracaso para determinar las tareas asignadas y olvido excesivo de las actividades diarias.

La abstracción unificadora, que incluye mejor las facultades que se afectan principalmente en el TDAH, se ha denominado “función ejecutiva”; y es la que controla las funciones cognitivas del cerebro y proporciona el mecanismo de la “autorregulación” (Vohs y Baumeister, 2004).

Existen tres algoritmos básicos de diagnóstico y entrenamiento en funciones ejecutivas en las disfunciones prefrontales observadas en pacientes con TDAH (Abad-Mas, Ruiz-Andrés, *et al.*, 2011). Cada uno de estos síndromes es el corresponsable de dificultades o trastornos específicos. Síndrome

prefrontal medial o del cíngulo anterior: pérdida de espontaneidad e iniciativa, apatía, pasividad, trastornos del lenguaje, conductas de imitación-utilización y alteraciones en pruebas de atención e inhibición. Síndrome dorsolateral: disfunción relacionada con la planificación, flexibilidad cognitiva, fluencias verbales y no verbales, programación motora, desmotivación, resolución de problemas, memoria de trabajo, razonamiento y formación de conceptos. Y síndrome orbitofrontal: desinhibición, falta de responsabilidad y control de impulsos, conducta indecente o antisocial, alteraciones del juicio, cambios de humor, irritabilidad, distractibilidad, incapacidad para realizar un esfuerzo sostenido y dificultades en la regulación de emociones (Mulas, Gandía, Roca, Etchepareborda y Abad, 2012).

sal comportamental (nivel de actividad) como el fisiológico (activación autónoma mediada por el Sistema de Activación Reticular o SAR), producen en algunos hiperactivos un descenso de la actividad, y es que, por paradójico que parezca, están reduciendo ambos tipos de arousal.

Hay autores que han propuesto que la disfunción primaria hallada en los niños hiperactivos es la infraactivación del SAR, de modo que cuentan con bajos niveles de descarga procedentes de la activación reticular sobre la actividad eléctrica cortical, incrementada por la acción de las anfetaminas que, en consecuencia, reducen la hiperactividad al aumentar el arousal cortical de la vía noradrenérgica (Belloch *et al*, 2002).

Este tipo de fármacos aumentan la disponibilidad de noradrenalina y de dopamina en el espacio

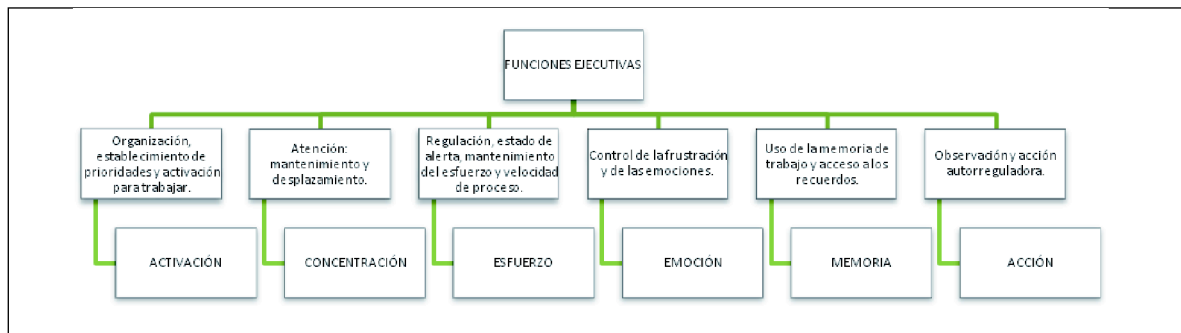


Figura 1

Alteración de las funciones ejecutivas en el TDAH. De Brown, 2001

La mayoría de personas con TDAH comunica dificultades crónicas importantes en algunos aspectos de cada uno de estos seis grupos de funciones. Los deterioros de estos grupos tienden a mostrarse de forma conjunta y, además, tienden a mejorar juntos también, por lo que parecen estar clínicamente relacionados. Todo ello nos hace pensar que si estos síntomas aparecen juntos en personas con TDAH, y suelen responder a la vez al tratamiento, es razonable pensar que todos ellos forman un “síndrome” (Brown, 2003).

Fármacos para el TDAH

Fármacos Psicoestimulantes

Los fármacos estimulantes, simpaticomiméticos o analépticos, que incrementan tanto el arou-

intersináptico. Tanto el metilfenidato como las sales de anfetamina se unen a la proteína presináptica transportadora de dopamina, impidiendo su recaptación. Además, la anfetamina es recaptada por esta proteína transportadora hacia el interior de la neurona presináptica, a cambio de la liberación de dopamina y ya en su interior, favorece la liberación de esta. El metilfenidato parece actuar preferentemente sobre la corteza prefrontal, responsable en gran medida de los síntomas atencionales, y también en la vía nigroestriatal, responsable en gran parte de los síntomas de hiperactividad; sin embargo, para este segundo cometido serían necesarias dosis más elevadas. Este principio activo produce mejoras en atención, impulsividad cognitiva, tiempo de reacción, memoria a corto plazo y aprendizaje de material verbal y no verbal

en pacientes con TDAH, así como en un amplio espectro de alteraciones conductuales asociadas al TDAH, como son el oposicionismo y las conductas disruptivas (Loro López *et al*, 2009).

Los estimulantes tienen una eficacia demostrada tras más de 60 años de experiencia, tienen un comienzo de acción rápido y si producen efectos secundarios suelen ser reversibles y leves. Están entre los psicofármacos más seguros y eficaces disponibles y con una larga historia de uso en niños, y muchos estudios demuestran su seguridad y eficacia en niños y adolescentes con TDAH (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el TDAH, 2010).

Metilfenidato de liberación inmediata: *Rubifén®*, *Medicebrán®*

El hidrocloreto de MTF o MTF-LI es un estimulante suave del sistema nervioso central (SNC), que libera y evita la recaptación de catecolaminas (dopamina y noradrenalina), aumentando la actividad de estos sistemas de neurotransmisores y que tiene mayores efectos en las actividades mentales que motoras. Presenta una absorción oral con una concentración plasmática máxima a la hora después de su administración y una vida media de dos

horas. La acción efectiva es de 4 a 5 horas. En su presentación oral, debido al metabolismo hepático de primer paso, su disponibilidad sistémica es de solo un 30 % de la dosis. Su acción clínica se inicia a los 20 minutos, lo cual resulta útil para diferenciar efectos secundarios reales de imaginados y para buscar acciones inmediatas. Clínicamente, también puede aparecer un efecto de fin de dosis a los pocos minutos, como la reaparición rápida del estado basal previo, lo que puede ser interpretado por los familiares como un “rebote” que se traduce en un aumento de la hiperactividad previa.

Las dosis habituales oscilan entre los 0,2 mg/kg de inicio, hasta dosis superiores que lleguen a 1 mg/kg. Debido a su vida media, suelen pautarse cada cuatro horas (o tres tomas al día), por lo que la participación del colegio es muy importante. Clínicamente, se puede usar para suplementar el efecto del metilfenidato de liberación prolongada, aunque no se recomienda su uso ‘a demanda’ para potenciar la atención en momentos puntuales del día (Soutullo *et al*, 2013).

Un metaanálisis incluyó 62 ensayos clínicos (un total de 2867 niños con edad media de 8,7 años) y la variable principal fue el índice de hiper-

Tabla 1
Estimulantes indicados en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (Soutullo *et al.*, 2013)

<p>Formulaciones de Metilfenidato</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metilfenidato (<i>Rubifén®</i>, <i>Medicebrán®</i>) • Metilfenidato de cápsulas de liberación prolongada (<i>Medikinet®</i>, <i>Equasym®</i>) • Metilfenidato OROS de liberación prolongada por sistema osmótico OROS (<i>Concerta®</i>) • Dextrometilfenidato (<i>Focalin®</i>) • Parches transdérmicos de metilfenidato (<i>Daytrana®</i>)
<p>Dextroanfetamina y derivados</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dextroanfetamina (<i>Dexedrine®</i>) • Mezcla de sales de anfetaminas de liberación prolongada (<i>Adderal-XR®</i>) • Lisdexanfetamina (<i>Elvanse®</i>)

actividad medido por padres y profesores. El resultado fue un beneficio a corto plazo en el uso de MTF-LI en la valoración de profesores y padres. En cuanto a la seguridad, 14 disminuyeron su apetito, 26 tuvieron problemas de insomnio y 18 de dolor abdominal (Schacher *et al*, 2001).

Metilfenidato de liberación inmediata 50 % y liberación prolongada 50 % (MTF-LP 50/50): *Medikinet*

Se trata de una formulación compuesta por microesferas (*micropellets*) de MTF. Un 50 % de esas microesferas están recubiertas de una sustancia antiácida que solo se disuelve en el pH del intestino, lo cual es el responsable del mecanismo de LP. Otro 50 % de microesferas no están recubiertas, lo que genera una absorción inmediata. La acción efectiva es de 7-8 horas. Al inicio del tratamiento se recomienda tomar primero 10 mg y subir 10 mg más cada semana. Sus cuatro presentaciones (10, 20, 30 y 40 mg) permiten ajustes flexibles.

Un estudio doble ciego y controlado con 85 pacientes comparó el MTF-LP una vez al día con placebo durante cuatro semanas. En relación al placebo, se observaron mejorías significativas en cuanto a las conductas relacionadas con la hiperactividad motora a través de la evaluación externa (Dopfner *et al* 2004).

Metilfenidato de liberación inmediata 22 % y liberación prolongada 78 % (MTF-LP 22/78): *Concerta®*

Contiene un 22 % de MTF de forma cubierta, la cual, al disolverse, genera la liberación inmediata de la sustancia. El tanto por ciento restante de MTF, un 78 %, se libera lentamente por medio de un sistema de liberación controlada vía bomba osmótica (OROS®). Tras la administración oral hay una rápida subida de los niveles plasmáticos y el pico máximo inicial tras esta toma oral matutina es a la hora o las dos horas; posteriormente, aparece otro pico a las 6-7 horas y se mantiene la liberación durante 10 horas. La acción efectiva es de 10 a 12 horas y la variabilidad interindividual en la duración del efecto es alta, por lo que hay que estar atento a cada paciente para ajustar dosis o combinar con MTF-LI (Montañés Rada *et al*, 2009). En este caso, no se debe dosificar con respecto al peso corporal del

paciente, sino basándonos en criterios de eficacia y seguridad; se recomienda, por ello, no sobrepasar la dosis total diaria de 2 mg/kg/día. El inicio del tratamiento se hace con una única dosis inicial de 18 mg, en toma única matutina, y tras una evaluación inicial de la eficacia/seguridad/tolerancia se procede a un incremento de la dosis, en pocos días, hasta llegar a una dosificación que permita un buen control y remisión de la sintomatología (Loro López *et al*, 2009).

Además de un manejo más sencillo y mejor adhesión al tratamiento, evita la estigmatización del niño por otros compañeros, al poder tomarlo en privado y no tener que hacerlo en el colegio. Por último, este tipo de formulaciones evitan el efecto rebote y pueden producir menor sensación de tristeza, al no tener un pico plasmático tan elevado (Soutullo *et al*, 2013).

Metilfenidato en cápsulas de liberación prolongada 30:70: *Equasym®*

Disponible en España desde 2013. El 30 % se libera inmediatamente y el 70 % a lo largo de las siguientes ocho horas. Las cápsulas (al igual que el metilfenidato 50:50) se pueden abrir y espolvorear en la comida para aquellos niños que tengan dificultades para tragar (Soutullo *et al*, 2013).

Un trabajo, el estudio COMACS, tuvo por objetivo evaluar la posible diferencia con respecto a la eficacia clínica derivada de los diferentes perfiles farmacocinéticos de Equasym® y Concerta®. Partiendo de dosis clasificadas como bajas, medias o altas, niños de 6 a 12 años se aleatorizaron para recibir Equasym®, Concerta® o placebo y se administraron una vez al día por la mañana durante 7 días cada uno. Durante el séptimo día de tratamiento, los niños asistían a un entorno escolar simulado donde eran evaluados. Los resultados mostraron que Equasym® fue superior a Concerta® durante la mañana (1,5-4,5 horas desde la administración), con efectos decrecientes por la tarde, mientras que la eficacia de Concerta® fue mayor por la tarde. La ventaja de Equasym® sobre el placebo se mantuvo durante 7,5 horas a partir de la administración del fármaco (Alda *et al.*, 2013).

Otros estimulantes

Existen algunas presentaciones que no se han comercializado en España, pero que conviene men-

cionar por si se comercializan en el futuro o se han prescrito a inmigrantes:

Lisdexanfetamina (Elvanse®). Es una forma de dextroanfetamina conjugada con el aminoácido lisina. La lisdexanfetamina podría ofrecer mejor protección contra una sobredosis de anfetamina, reducir el potencial de adicción y dotar de mayor protección contra un uso indebido de la medicación por otras personas que no son el paciente.

Ritalin LA®. Usa el mecanismo SODAS, basado en esferas. Tiene un 50 % de MTF-LI y un 50 % de MTF-LP. *Ritalin SR®* probablemente desaparecerá del mercado a consecuencia de la aparición de *Ritalin LA*, que parece ser más eficaz, lo cual demuestra que la forma de liberación influye en la eficacia.

Adderall XR® (sucesor de *Adderall IR®*). Es una mezcla de cuatro sales: aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dexanfetamina y sulfato de dextroanfetamina. Dura de 8 a 12 h y el pico de efecto es a las 7 h.

En un estudio piloto se investigaron las diferencias en la perfusión de regiones cerebrales, entre adultos con TDAH y adultos controles, a través de la visualización por RM de la descripción de la perfusión del giro arterial (*Continuous Arterial Spin Labeling* o CASL), para evaluar la respuesta en la perfusión tras la administración del tratamiento con estimulantes. Los participantes fueron 9 varones TDAH y 11 varones control. El grupo experimental fue seleccionado en base a estrictos criterios de exclusión y recibió tratamiento farmacológico con psicoestimulantes durante el mes antes de comenzar el estudio. Se les administró MTF-LP, MTF-LI y Dextroanfetamina. Los resultados obtenidos mostraron cómo, tal y como se hipotetizaba, los individuos con TDAH se caracterizaban por un aumento de la perfusión cerebral en algunas zonas con respecto a los sujetos control y, por tanto, la medicación consiguió que disminuyera esa perfusión con el tiempo; sobre todo, en las regiones frontal, estriatal y cerebelosa, áreas directamente involucradas con la impulsividad y la regulación motora, así como con el control y la regulación de los procesos de atención (O’Gorman *et al*, 2008).

Otro grupo, de la Universidad de Cambridge, estudió los efectos del metilfenidato en una tarea de toma de decisiones, como es la Cambridge Gam-

ble Task. Los sujetos experimentales fueron 21 niños con edades comprendidas entre los 7 y los 13 años diagnosticados con TDAH, los cuales se sometieron a un estudio de doble ciego controlado con placebo. La CGT es una tarea que fue desarrollada para evaluar la toma de decisiones y las conductas de riesgo, fuera de un contexto de aprendizaje, y se conoce que el sustrato neural que rige este tipo de cogniciones es la corteza orbitofrontal. Lo que se demostró fue que los sujetos con TDAH se caracterizaban por una pobre calidad en la toma de sus decisiones y, tras el tratamiento con MTF, esta calidad no mejoró, pero sí disminuyeron el número de apuestas arriesgadas por parte de estos pacientes (DeVito *et al*, 2008) o, lo que es lo mismo, los sujetos emitieron respuestas más conservadoras y menos impulsivas en la tarea de CGT.

En cuanto a los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos psicoestimulantes son: disminución del apetito y, por tanto, pérdida de peso, insomnio, cefalea y gastralgia, muchos de los cuales son transitorios y pueden resolverse sin tratamiento (Loro López *et al*, 2009).

Fármacos No Psicoestimulantes

Dentro de este grupo están los antidepresivos tricíclicos (ADT) que, aunque no están probados para el tratamiento del TDAH por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, son medicamentos que han demostrado utilidad cuando se asocian a otras comorbilidades, como ansiedad, depresión y trastorno por tics. Sin embargo, la presencia de múltiples efectos adversos y su estrecha ventana terapéutica han hecho que su uso sea cada vez más restringido. El bupropion, medicamento antidepresivo, también ha demostrado eficacia para el TDAH, especialmente cuando coexiste con tabaquismo y/o abuso de sustancias; sin embargo, su eficacia sigue siendo inferior a la demostrada con los psicoestimulantes. Atomoxetina es el medicamento más extensamente estudiado en el TDAH, y el primero y el único de este grupo que la FDA aprobó para el tratamiento del trastorno en niños, adolescentes y adultos.

Atomoxetina

Se trata de un inhibidor del transportador presináptico de la noradrenalina que actúa inhibiendo

su recaptación. Está probado su uso en niños mayores de 6 años (Loro López *et al*, 2009).

Con el fin de evaluar los efectos centrales de atomoxetina, se realizaron estudios de microdialisis para cuantificar las concentraciones de monoaminas en cerebros de ratas. En la corteza prefrontal, atomoxetina produjo un aumento dosisdependiente o en las concentraciones extracelulares de noradrenalina y dopamina (Bymaster *et al*, 2002). Ello es debido al hecho de que en la corteza prefrontal, la dopamina resulta directamente recaptada por los NAT (transportadores de noradrenalina), los cuales existen en mayor concentración que los DAT (transportadores de dopamina). El núcleo estriado –un área involucrada en los efectos de los inhibidores del DAT sobre la actividad locomotora– y el núcleo *accumbens* –un área que media los efectos de recompensa de los inhibidores del DAT– son regiones cerebrales que poseen una gran concentración de transportadores de dopamina, y en las que no se evidenciaron aumentos significativos de dopamina con el uso de atomoxetina, en lo que se apoya el hecho de la alta selectividad sobre el transportador de noradrenalina. La falta de efecto en la concentración de dopamina en el núcleo estriado y *accumbens* podría explicar por qué la atomoxetina no está asociada a la presencia de tics o potencial de abuso (Velásquez Tirado y Peña, 2005).

En cuanto a su farmacocinética, después de ajustar la dosis al peso corporal, los parámetros son similares a todos los grupos de edad y género. Alcanza su concentración plasmática máxima después de una a dos horas tras su administración oral y tiene una vida media de más de 5 horas. Su farmacodinámica, sin embargo, no es compatible con esta vida media. El beneficio farmacológico en los síntomas del TDAH tiene una mayor duración en el tiempo (24 horas), y ha demostrado ser igualmente eficaz cuando se ha administrado una única dosis por la mañana o en dosis divididas entre la mañana y la noche.

Su principal desventaja es que puede tardar hasta doce semanas en llegar a su efecto beneficioso máximo, y que el porcentaje de pacientes que responden es algo menor que el del metilfenidato (San Sebastián-Cabasés, Soutullo-Esperón y Figueroa-Quintana, 2010; NICE, 2008).

En una investigación llevada a cabo por un

grupo sueco, se investigó la eficacia de atomoxetina para el TDAH en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cuyos sujetos experimentales fueron 99 niños y adolescentes, 49 de los cuales estuvieron tomando atomoxetina durante 10 semanas combinado con psicoeducación, mientras que los 50 restantes tomaron placebo combinado con psicoeducación, también durante 10 semanas. Los resultados mostraron que la calidad de vida de los niños y las habilidades de afrontamiento de los padres mejoraron significativamente en el grupo de atomoxetina, en comparación con el grupo placebo; aunque la autoimagen de los pacientes y la imagen del clima familiar, evaluada por los padres, no cambió con respecto al grupo placebo (Svanborg *et al.*, 2009).

En un ensayo preliminar que se realizó en Nueva York durante 12 semanas, el propósito fue evaluar la utilidad potencial de la atomoxetina, para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), en los solicitantes de tratamiento adictos a la cocaína. La muestra estaba compuesta por 20 participantes, que cumplían todos los criterios del DSM-IV-TR para el TDAH y dependencia a la cocaína. Usando una serie de medidas para evaluar el TDAH, hubo una reducción significativa de los síntomas del TDAH; sin embargo, no la hubo con el consumo de cocaína durante el juicio. En su conjunto, aunque los individuos con dependencia de cocaína mostraron una reducción de los síntomas del TDAH durante el tratamiento con atomoxetina, la alta tasa de abandono escolar y la falta de impacto en el consumo de cocaína podría limitar su utilidad en adultos con TDAH que abusen de la cocaína (Levin *et al*, 2009).

Los efectos comunes de la atomoxetina en adultos son sequedad de boca, insomnio, estreñimiento, cambios de humor, retención urinaria y disfunción sexual. El dolor abdominal y la disminución del apetito son efectos adversos más frecuentes en niños y adolescentes. Y, aunque en menor frecuencia, la irritabilidad, la agresividad y la agitación también constituyen efectos secundarios que pueden aparecer.

Guanfacina de liberación prolongada

Se trata de un agonista adrenérgico que en cardiología se utiliza como antihipertensivo, y en

psiquiatría para los trastornos disruptivos, puesto que mejora los síntomas de la hiperactividad y agresividad y tiene efecto sedante; sin embargo, apenas mejora la atención.

Los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, sequedad de boca, fatiga, hipotensión ortostática y bradicardia.

Modafinilo

Realiza una activación no dopaminérgica del lóbulo frontal. El efecto se obtiene a la semana. La dosis es de 350 mg/día para niños menores de 12 años. Constituye un fármaco de reserva, al igual que cualquier potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina (Montañés Rada *et al*, 2009).

Los efectos secundarios más frecuentes son insomnio, cefalea, náuseas, vómitos y anorexia. Son efectos raros, pero a tener en cuenta, *rash* cutáneos y el eritema multiforme del síndrome de Stevens-Johnson. Está contraindicado en hipertensos y pacientes con fallo cardíaco.

CONCLUSIONES

El TDAH es un trastorno neurobiológico ocasionado por factores biológicos y ambientales, y aunque el ambiente no desempeña un papel directamente causal, puede modular su intensidad y severidad. Se sabe que está originado por un funcionamiento defectuoso de los lóbulos frontales y de los ganglios basales (circuito frontoestriado), que son las regiones cerebrales que se encargan de regular la inhibición de las conductas inapropiadas y el autocontrol. Además, se trata de un trastorno que se asocia a una disfunción química, que provoca que los sujetos hiperactivos tengan menores niveles de dopamina, principalmente en estas regiones cerebrales que son ricas en inervación dopaminérgica. Esta disfunción explicaría las dificultades que experimentan para prestar atención a los estímulos relevantes y para controlar las respuestas inapropiadas.

La falta de atención consiste en un fenómeno amplio y complejo que incluye capacidad de distracción excesiva, dejar las cosas para mañana, problemas en la organización del trabajo, evitación de tareas que requieren esfuerzo mental sostenido, atención insuficiente a los detalles, pérdida de pertenencias, fracaso para concluir tareas y ol-

vido excesivo de las actividades diarias. Todos estos aspectos tienen que ver con las funciones ejecutivas que proporcionan los mecanismos de autorregulación de la activación, concentración, esfuerzo, emoción, memoria y acción. Existen tres disfunciones prefrontales observadas en pacientes con TDAH y que se corresponden con dificultades o trastornos específicos, estos son: el síndrome prefrontal medial o del cíngulo anterior, el síndrome dorsolateral y el síndrome orbitofrontal.

Las guías clínicas revisadas recomiendan que el tratamiento farmacológico y/o conductual debe considerarse como primera elección para el TDAH en niños y adolescentes teniendo en cuenta la edad del paciente, la gravedad de los síntomas, su repercusión funcional, así como las características y preferencias de la familia. Este tipo de intervención multimodal es la que nos permite observar cómo la acción directa de los fármacos en el cerebro hace que se puedan estudiar cambios morfológicos y funcionales en él y, al mismo tiempo, cambios en la conducta de estos pacientes.

Atendiendo a los dos grandes grupos de fármacos comercializados en España en la actualidad, y que la evidencia científica considera de alta eficacia terapéutica, la literatura nos muestra que el principio activo que goza de mayor aceptación es el metilfenidato. La atomoxetina, por su parte, se considera un fármaco de segunda elección si el metilfenidato genera demasiados o graves efectos secundarios.

Las guías clínicas aconsejan la elección del metilfenidato como tratamiento de primera elección, puesto que es el más eficaz a la hora de reducir los síntomas cardinales del TDAH y los problemas de conducta; además, recomiendan los preparados de liberación prolongada, puesto que mejoran la adherencia al tratamiento. Por otro lado, se aconsejan los preparados de liberación inmediata en casos de niños que tengan un peso inferior a 16 Kg. Solo en el caso de que no haya respuesta terapéutica a los estimulantes, exista un abuso de sustancias activo, trastornos de ansiedad o tics, se aconseja el uso de la atomoxetina, a pesar de que hay evidencia de un mayor abandono del tratamiento por sus efectos secundarios (náuseas, pérdida de apetito, somnolencia y labilidad emocional).

Por todo ello, varios factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de elegir un fármaco esti-

mulante o un fármaco no estimulante para el tratamiento del TDAH, entre los que cabe destacar: la mejoría de los síntomas cardinales, la existencia de comorbilidad psiquiátrica, la aparición de efectos secundarios, la correcta adherencia al tratamiento, la necesidad de acción a lo largo del día o en momentos concretos, y la preferencia de los padres y del propio paciente.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras de este artículo de revisión declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Abad-Mas L., Ruiz-Andrés R., Moreno-Madrid F., Sirera-Conca M.A., Cornesse M., Delgado-Mejía I.D. et al.** Entrenamiento de funciones ejecutivas en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*, 2011; 52 (Supl 1): S77-83.
2. **American Psychiatric Association.** (2002) Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Texto Revisado. DSM-IV-TR. Barcelona: Ed. Masson.
3. **Amador J.A., Fornis M. y González M.** (2010) Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Madrid: Ed. Síntesis S.A.
4. **Armstrong T.** (2001) Síndrome de déficit de atención con o sin hiperactividad. ADD/ADHD. Estrategias en el aula. Barcelona: Ed. Paidós Iberica S.A.
5. **Alda J.A., Eiris J. y Maldonado R.** (2013) Manejo del TDAH con metilfenidato de liberación modificada 30/70. Equasym®: Monografía de producto. Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L. Ed: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.
6. **Barkley R. A., Murphy K.R. y Fischer M.** (2008) El TDAH en adultos. Lo que nos dice la ciencia. Barcelona: Ed. J&C Ediciones Médicas, S.L.
7. **Belloch A., Sandin B. y Ramos F.** (2002) Manual de Psicopatología. Madrid: Ed. McGraw Hill.
8. **Brown T.E.** (2003) Trastorno por déficit de atención. Una mente desenfocada en niños y adultos. Barcelona: Ed. Masson.
9. **Brown T.E.** (2003) Trastornos por déficit de atención y comorbilidades en niños, adolescentes y adultos. Barcelona: Ed. Masson.
10. **Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L., Hemrick-Luecke S.K., Threlkeld P.G., Heiligenstein J.H., Morin S.M., Gehlert D.R., y Perry K.W.** Atomoxetine Increases Extracellular Levels Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 699-711.
11. **Cardo E., Servera M. y Llobera J.** Estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among the standard population of the island of Majorca. *Rev Neurol*, 2007; 44: 10-4.
12. **Cardo E. y Servera-Barceló M.** The prevalence of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*, 2005; 15 40 Supl. 1: S11-5.
13. **Castellanos F.X. y Acosta M.T.** Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol*, 2004; 38 (Supl 1): S131-6.
14. **DeVito E.E., Blackwell A.D., Kent L., Ersche K.D., Clark L., Salmond C.H., Dezery A.M. y Sahakian B.J.** The effects of methylphenidate on decision making in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2008; 64 (7): 636-639.
15. **Dopfner M., Gerber W.D., Banaschewski T., Breuer D., Freisleder F.J., Gember V., et al.** Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (Supl 1): 93-101.
16. **González Garrido A. y J. Ramos Loyo.** (2006) La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta. México: Ed. Manual Moderno.
17. **Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes.** Fundació Sant Joan de Déu, coord. (2010) Guía de práctica clínica sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM n.º 2007/18.
18. **Levin F.R., Mariani J.J., Secora A., Brooks D., Cheng W., Bisaga A., Nunes E., Aharonovich E., Raby W. y Hennessy G.** Atomoxetine Treatment for Cocaine Abuse and Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Preliminary Open Trial. *National Institute of Health* 2009; 5(1): 41-56.

19. **Levy F.** Pharmacological and therapeutic directions in ADHD: specificity in the PFC. *Behavioral and Brain Functions* 2008; 4: 12.
20. **Loro-López M., Quintero J., García-Campos N., Jiménez-Gómez B., Pando F., Varela-Casal P., Campos J.A., Correas-Laufer J.** Update on attention-deficit/hyperactive disorder treatment. *Rev Neurol* 2009; 49: 257-264.
21. **Miranda Casas A., Amado Luz L. y Jarque Fernández S.** (2001) Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una guía práctica. Málaga: Ed. Aljibe.
22. **Montañes Rada F., Gangoso Feroso A.B. y Martínez Granero M.A.** Drugs for attention deficit disorder/hyperactivity. *Rev Neurol* 2009; 48:469-481.
23. **Mulas F., Gandía R., Roca P., Etcheparebor da M.C. y Abad L.** Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/ hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 3): S41-43.
24. **NICE Clinical Guideline 72.** Attention deficit hyperactivity disorder. URL: <http://www.nice.org.uk/CG072>. September 2008.
25. **O’Gorman R.L., Mehta M.A., Asherson P., Zelaya F.O., Brookes K.J., Toone B.K., Alsop D.C. y Williams S.C.R.** Increased cerebral perfusion in adult attention deficit hyperactivity disorder is normalized by stimulant treatment: A non-invasive MRI pilot study. *NeuroImage*, 2008; 42 (1): 36-41.
26. **Papasiet E., García-Algar O., Simó S., Pichini S. y Farré M.** Metilfenidato en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en pediatría: monitorización en matrices biológicas. *Anales de Pediatría*, Elsevier, 2013; 78(2):123.
27. **Quintero Gutiérrez del Álamo F.J., Correas Laufer J. y Quintero Lumbreras F.J.** (2008) Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) a lo largo de la vida. Barcelona: Elsevier Masson.
28. **Ramos-Quiroga J.A., Chalita P.J., Vidal R., Bosch R., Palomar G., Prats L. et al.** Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención/ hiperactividad en adultos. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1), S105-15.
29. **Sánchez-Pérez A.M., García-Avilés A., Gascó H.A., Sanjuán J. y Olucha-Bordona F.E.** Efectos del metilfenidato sobre la ansiedad. *Rev Neurol* 2012; 55: 499-506.
30. **San Sebastián-Cabasés J., Soutullo-Esperón C. y Figueroa Quintana A.** (2010) Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). En Soutullo C., Mardomingo M.J., eds. *Manual de psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
31. **Schacher H.M., Pham B., King J., Langford S. y Moher D.** How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165: 1475-88.
32. **Soliva-Vila J.C. y Vilarroya-Oliver O.** Structural magnetic resonance imaging findings as an aid to explain the neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: towards the identification of a neuroanatomical phenotype. *Rev Neurol* 2009; 48: 592-598.
33. **Soutullo C. y Álvarez-Gómez M.J.** Bases para la elección del tratamiento farmacológico en el trastorno por déficit de atención/ hiperactividad. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S119-29.
34. **Svanborg P., Thernlund G., Gustafsson P.A., Hagglof B., Schacht A. y Kadesjo B.** Atomoxetine improves patient and family coping in attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2009; 18(12): 725-735.
35. **Velasquez Tirado J.D. y Peña J.A.** Current evidence about atomoxetine. A therapeutic alternative for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol* 2005; 41: 493-500.