

Nuevas medicaciones en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Pedro Javier Rodríguez Hernández. Pediatra Acreditado en Psiquiatría Infantil (A.E.P.) y Psicólogo Hospital de Día Infantil y Juvenil "Diego Matías Guigou y Costa". Servicio de Psiquiatría Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Tenerife. **Froilán Méndez Cordovez** Residente de Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Tenerife

Resumen

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) constituye uno de los problemas neuropsiquiátricos más prevalentes en la infancia. Los síntomas principales son la impulsividad, el déficit de atención y la hipercesis. La expresión clínica de los síntomas incluyen dificultades sociales, personales y familiares, que tienen consecuencias importantes en la evolución de los pacientes. El tratamiento de elección es multidisciplinar. La evidencia científica atribuye una importante efectividad y eficacia a la intervención psicológica (terapia cognitivo conductual) y al tratamiento farmacológico. La intervención farmacológica ocupa un importante lugar según las distintas guías de práctica clínica. Debido a ello, el conocimiento sobre la psicofarmacología infantil del TDAH es un aspecto importante de la práctica pediátrica. El metilfenidato y la atomoxetina han demostrado su eficacia en el tratamiento del TDAH con un perfil de seguridad adecuado. El presente artículo desarrolla las bases de los nuevos tratamientos farmacológicos y analiza las ventajas y desventajas relacionadas con su utilización.

Palabras clave: Hiperactividad, infancia, salud mental

Abstract

Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most frequent health problems in childhood. The main symptoms are impulsivity, attention disorder and hyperactivity. Several treatments strategies may be appropriated. The clinical expression of the symptoms is social, personal and family disruption, which has important consequences in the evolution of the patients. Multidisciplinary treatment is required. Research provides strong support for the efficacy and effectiveness of psychological intervention (behavioural and cognitive therapy) and pharmacological treatment. Pharmacotherapy is prominent under different clinical practice guidelines. Then, understanding child

psychopharmacology of ADHD often is an important part of the practice of a paediatrician. Methylphenidate and atomoxetine have proved effective with an adequate safety profile. This current article develops the bases for new drug treatments and an assessment of the advantages and disadvantages that are related to its use.

Key words: Hyperactivity, childhood, mental health.

Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuropsiquiátrico más frecuente en la infancia¹. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de las bases neurológicas y genéticas, en los aspectos neuropsicológicos y en la optimización terapéutica del trastorno y su comorbilidad. A pesar de ello, aún quedan muchas interrogantes en áreas muy importantes. Por ejemplo, se conoce la efectividad a corto plazo de los tratamientos psicofarmacológicos más utilizados en España (metilfenidato y atomoxetina) sobre los síntomas principales del trastorno (impulsividad, déficit de atención e hipercesis). Sin embargo, es menos conocido el efecto de dicho tratamiento a largo plazo. También existe evidencia limitada sobre el grado exacto de utilidad que presenta cada modalidad terapéutica (tratamiento psicofarmacológico, tratamiento conductual o ambos) en el transcurso de la enfermedad y cómo interviene en la evolución de los síntomas².

Tradicionalmente, se ha considerado que el tratamiento del TDAH debe ser multimodal, con implicación directa de padres, educadores y profesionales de la salud. En ese espectro terapéutico, el tratamiento farmacológico ocupa una destacada posición. La evidencia científica de mayor nivel indica que el metilfenidato y la atomoxetina son los fármacos recomendados en la actualidad para tratar el TDAH por su eficacia y seguridad a las dosis recomendadas, aunque hay otros fármacos que

también presentan una elevada efectividad y que aún no están comercializados en España. Según la Guía de práctica clínica del TDAH del Sistema Nacional de Salud³, publicada recientemente, existen algunas consideraciones de elevado nivel de evidencia con respecto al tratamiento farmacológico del TDAH. En primer lugar, existe consenso en que el metilfenidato y la atomoxetina son de elección frente a otros fármacos independientemente del subtipo de TDAH, edad o sexo. El tratamiento a largo plazo con dichos principios no disminuye su efectividad. Además debe mantenerse mientras exista efectividad clínica y suponga un beneficio significativo para el paciente. No se recomienda la realización de exploraciones complementarias antes de iniciar el tratamiento farmacológico, salvo que la anamnesis o la exploración física lo indiquen. La exploración física incluye tensión arterial, frecuencia cardíaca, peso y talla. Si existen antecedentes personales o familiares de enfermedad cardiovascular, síncope con el ejercicio, antecedentes de muerte súbita u otros síntomas cardiovasculares se debe realizar un estudio cardiovascular previo al tratamiento⁴. El tratamiento farmacológico y/o conductual debe ser la primera opción terapéutica teniendo en cuenta la edad del paciente, la gravedad de los síntomas, su repercusión funcional, y las características y preferencias de la familia. La intervención farmacológica debe iniciarla un médico cualificado y experto en el tratamiento del TDAH y sus comorbilidades más frecuentes. Se recomienda un seguimiento y monitorización periódica de los posibles efectos adversos⁵. La duración del tratamiento se plantea de forma individualizada. En algunos casos se puede prolongar durante varios años. Es posible valorar periódicamente la persistencia o la remisión de los síntomas. Para ello se suspende el fármaco durante períodos cortos de 1 o 2 semanas anuales, obteniendo información del funcionamiento del niño. Si la respuesta al fármaco es parcial, se aumenta la dosis hasta la máxima indicada o tolerada. Si no hay respuesta con dosis máxima, considerar el fármaco alternativo. También hay que valorar el cambio de medicación en caso de efectos secundarios que no se toleran⁶.

Algunas consideraciones específicas para metilfenidato y atomoxetina incluyen que aunque los efectos a corto plazo del metilfenidato sobre las emociones y el comportamiento están demostradas, existe carencias de estudios que contemples sus efectos a medio y largo plazo. Durante el tratamiento con ambos fár-

macos se debe realizar un control pondero-estatural, de frecuencia cardíaca y tensión arterial periódico. La medicación se debe mantener mientras demuestre efectividad clínica. A las dosis establecidas no crea adicción ni incrementa el riesgo de abuso de tóxicos. Los periodos de descanso del fármaco ("vacaciones terapéuticas") no están recomendados de manera sistemática. Con respecto a la coincidencia de TDAH y otros trastornos, el uso de metilfenidato no está contraindicado cuando hay epilepsia comórbida. El metilfenidato y la atomoxetina no están contraindicados cuando hay trastornos del espectro autista comórbidos, aunque deben utilizarse con prudencia. Por último, cuando el TDAH se acompaña de ansiedad se puede considerar el uso de la atomoxetina como primera elección, ya que ha demostrado ser eficaz para tratar ambos trastornos⁷.

En España se dispone exclusivamente para uso clínico el metilfenidato y la atomoxetina. El metilfenidato actúa bloqueando la recaptación presináptica de la dopamina y, en menor medida, de la noradrenalina. La modulación de la actividad dopaminérgica se realiza principalmente en el núcleo estriado y accumbens. En general, el 70-80% de los pacientes responden adecuadamente. La remisión sintomática se llega a conseguir hasta en el 50-60% de los casos tratados con formulaciones retardadas de metilfenidato. El mecanismo de actuación de la atomoxetina es distinto al del metilfenidato⁸. No es un psicoestimulante sino que actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina. Los estudios sugieren que los resultados en el control de los síntomas del TDAH pueden ser equiparables a los resultados que se obtienen con el metilfenidato.

Metilfenidato de liberación prolongada 30/70

Recientemente se ha comercializado en España una nueva presentación de metilfenidato de liberación prolongada en cápsulas que combina un 30% de metilfenidato de liberación inmediata con un 70% de liberación retardada. Esta proporción permite establecer un perfil bifásico de concentración plasmática con un aumento inicial hasta alcanzar el primer pico de concentración plasmática al cabo de 1-2 horas y un segundo aumento con un segundo pico de concentración plasmática unas 4.5 horas después del primero. Las características principales de las distintas formulaciones de metilfenidato que se comer-

...cializan actualmente en España se muestran en la tabla 1.

El fármaco se compone de gránulos que tienen un núcleo de sacarosa, una cubierta de celulosa y una membrana de control de liberación. Las cápsulas pueden ingerirse enteras, ayudándose con líquidos o bien se puede espolvorear el contenido en una pequeña cantidad de compota o similar. Las cápsulas y su contenido no debe aplastarse ni masticarse.

Los estudios pivotaes más importantes han comparado el metilfenidato de liberación prolongada 30/70 (MLP 30/70) con metilfenidato de liberación inmediata, metilfenidato de liberación prolongada, sistema oros y placebo.

En el año 2006, Findling y cols comparan la eficacia clínica del MLP 30/70 con el metilfenidato de liberación inmediata administrado en dos dosis y con placebo⁹. Los objetivos del estudio son demostrar la no inferioridad clínica de MLP 30/70 administrado una vez al día en comparación con metilfenidato de liberación inmediata administrado dos veces al día tras tres semanas de tratamiento y en comparación con placebo. También, comparar la seguridad y tolerabilidad de los tres tratamientos. El criterio principal de eficacia es la diferencia entre los tratamientos determinado por el componente de inatención/hiperactividad de un cuestionario denominado IOWA de Connors que se administra en la última semana de tratamiento. El estudio es multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de tres grupos paralelos. La población la forman 318 niños de 6 a 12 años diagnosticados de TDAH según los criterios diagnósticos del DSM-IV. Los resultados de eficacia muestran que MLP 30/70

administrado en dosis única matutina no es inferior a metilfenidato de liberación inmediata. Los dos medicamentos proporcionan un mejor control de los síntomas del TDAH que el placebo.

En el año 2004, Swanson y Cols comparan el MLP 30/70 con el metilfenidato de liberación prolongada sistema oros (MLP oros) en una muestra de niños hiperactivos¹⁰. Para realizar el estudio se utilizan dosis diarias similares de ambos fármacos, según los criterios de bioequivalencia. El diseño del estudio es multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con tres grupos cruzados. El objetivo es investigar las diferencias del perfil de eficacia. Para el mismo se seleccionaron 184 niños de 6 a 12 años de edad con TDAH, tratados con una dosis diaria estable de MLP. Dos observadores (por centro) especialmente cualificados evaluaban la eficacia en el entorno escolar simulado durante un día de 13 horas, dividido en 7 sesiones. Para la evaluación de todos los niños se utilizaron instrumentos de valoración normalizados. Las evaluaciones se llevaron a cabo al final de cada una de las tres semanas de tratamiento, los días 7, 14 y 21. Los resultados indican que Entre 1,5 y 7,5 horas después de la administración, MLP 30/70 y MLP oros son significativamente más eficaces que el placebo. Durante la mañana (1,5, 3,0 y 4,0 horas después de la administración), MLP 30/70 es significativamente más eficaz que MLP oros. En la mayor parte de la tarde (6,0 y 7.5 horas después de la administración), MLP 30/70 y MLP oros tienen una eficacia similar y son significativamente más eficaces que el placebo. A primera hora de la noche (12 horas después de la administración), MLP oros es significativamente más eficaz que MLP 30/70. Así pues, MLP 30/70

TABLA 1. Metilfenidato comercializado en España

METILFENIDATO	LIBERACIÓN INMEDIATA	LIBERACIÓN PROLONGADA OROS	LIBERACIÓN PROLONGADA 50/50	LIBERACIÓN PROLONGADA 30/70
Nombre comercial	Rubifén, Medicebrán	Concerta	Medikinet	Equasym
Presentación	5, 10 y 20 mg	18, 27, 36 y 54 mg	5, 10, 20, 30 y 40 mg	10, 20 y 30 mg
Duración de la acción aproximada	4 horas	12 horas	8 horas	8 horas
Formulación	100% liberación inmediata	22% liberación inmediata 78% liberación prolongada	50% liberación inmediata 50% liberación prolongada	30% liberación inmediata 70% liberación prolongada

es superior a MLP oros durante la parte más crítica de una jornada escolar típica (confirmación de una de las hipótesis inicial del estudio). No hay diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en cuanto a frecuencia de acontecimientos adversos, Intensidad de los acontecimientos adversos, y constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca). En general, la incidencia de acontecimientos adversos fue baja y similar a la ya descrita para el metilfenidato.

Dimesilato de lisdexanfetamina

En un psicoestimulante de larga duración.

Aún no está comercializado en España aunque desde hace más de 5 años existe en varios países americanos y Reino Unido. Es un profármaco estimulante de acción prolongada para el tratamiento del TDAH una vez al día. Su eficacia la tolerabilidad ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados con niños de 6 a 17 años de edad y adultos. La molécula de lisdexanfetamina es farmacológicamente inactiva, convirtiéndose en d-anfetamina activa principalmente en la sangre por acción de los eritrocitos.

Uno de los estudios más importantes aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, de optimización de dosis seguida de cruzamiento y en entorno escolar simulado para valorar el tiempo de inicio del efecto de lisdexanfetamina en 129 niños (6-12 años) con TDAH¹¹ muestra que el fármaco es bien tolerado y que los acontecimientos adversos son de intensidad leve o moderada. Los efectos adversos referidos al tratamiento con más frecuencia ($\geq 10\%$) durante la fase de optimización de dosis son: Disminución del apetito, insomnio, cefalea, irritabilidad, dolor abdominal alto y labilidad emocional. El estudio concluye que el 74% de los pacientes tratados con lisdexanfetamina presentan "mucho/muchísima mejoría" según la valoración del médico.

En otro estudio en entorno escolar simulado, después de una semana de tratamiento con lisdexanfetamina se encuentra que la cifra de problemas matemáticos intentados y solucionados fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento que en el del placebo¹².

Guanfacina clorhidrato de acción prolongada

Es un psicofármaco no estimulante, con ac-

ción agonista alfa 2 adrenérgico. En la actualidad no está comercializada en España. En los países en los que se encuentra comercializado, figura como una alternativa al tratamiento de niños y adolescentes con TDAH entre 6 y 17 años, indicado como parte de un programa de tratamiento integral. Entre sus ventajas figura la inexistencia de potencialidad de abuso^{13,14}. Los efectos secundarios más frecuentes son insomnio, nerviosismo y cefalea. Más raros son la disminución de apetito o la inestabilidad afectiva.

Conclusiones

En el estado actual de conocimientos, el TDAH es un trastorno neurobiológico identificable mediante unos criterios diagnósticos y con un tratamiento farmacológico útil y eficaz. La elevada prevalencia de la enfermedad y la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz sugieren que los pediatras deben conocer el trastorno y sus características principales. Las principales recomendaciones en cuanto al tratamiento^{3,15}, son las siguientes:

1. La identificación de los síntomas diana al principio del tratamiento y una vigilancia cuidadosa de la respuesta son esenciales para la valoración del tratamiento efectivo.
2. La medicación psicoestimulante o la atomoxetina es el tratamiento farmacológico de primera línea en casos de TDAH puros.
3. Es preferible la utilización de preparados de acción prolongada en vez de múltiples dosis de acción corta.
4. El neuroléptico atípico risperidona puede ser la medicación de elección para tratar los síntomas de los trastornos del comportamiento asociados al TDAH.
5. El tratamiento óptimo del TDAH debe combinar la farmacoterapia, que aborda los síntomas biológicos centrales, con la intervención psicosocial que se centra en las actitudes y estrategias de vida del paciente y de la familia y con la intervención psicológica mediante técnicas cognitivas conductuales.
6. Es más efectivo, desde el punto de vista terapéutico, que los efectos beneficiosos del tratamiento se comuniquen a los propios niños y adolescentes.

Bibliografía

1. Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM et al. Prevalence and assessment of attention-deficit / hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics* 2001; 107:E43.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366:237-48.
3. 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, coordinador. 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 Nº 2007/18.
4. Díez A, Soutullo C, Figueroa A, San Sebastián J. Tratamiento farmacológico del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. In: TDAH en pediatría. Rodríguez PJ, Coord. Madrid: InScienceCommunications 2013.
5. Barkley R. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. 3rd ed. New York: Guilford Press; 2006.
6. Quintero Gutierrez del Álamo FJ, Correas Laufer J, Quintero Lumbreras FJ. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) a lo largo de la vida. 3ª Edición. Barcelona: Elsevier España, 2009.
7. Soutullo C, Díez A. Manual de Diagnóstico y Tratamiento del TDAH. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007.
8. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T, and the Atomoxetine ADHD Study Group. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108:E83.
9. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15:450-459.
10. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the laboratory school (The Comacs study). *Pediatrics* 2004; 113:e206-216.
11. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squire L. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3:17.
12. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry* 2007; 62:970-976.
13. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett, Konow J, Lyne Andrew et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2008; 121:73-84.
14. Sallee FR, Lyne A, Wigal T, McGough JJ. Long-Term Safety and Efficacy of Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2009; 19:215-226.
15. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders: Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14:11-28.