

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER

Joaquín Díaz Atienza
Psiquiatra infanto-juvenil
Almería – España
atienza@paidopsiquiatria.com

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico, a pesar de tener tantos detractores, se presenta, hoy por hoy, como la primera elección en el tratamiento del TDAH. Son numerosas las investigaciones que han puesto en evidencia su superioridad frente a otras intervenciones, aunque esto no supone que no se tengan en cuenta. De hecho, el tratamiento debe ser siempre multimodal.

El tratamiento farmacológico, especialmente los psicoestimulantes, son eficaces tanto en la hiperactividad como en la mejora de los aspectos cognitivos implicados en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) como el déficit de atención, la mejora de las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo y la impulsividad. Justamente su eficacia ha dado lugar, creo, a una sobrevaloración de la misma y, en algunos casos, a un cierto abuso en la prescripción, de la que no está exenta una cierta responsabilidad de la industria farmacéutica y su marketing agresivo. De otra parte, nos encontramos aún con un infradiagnóstico del TDAH, lo que da lugar a que niños que podrían beneficiarse de ella, no están en tratamiento.

El mecanismo de acción de los fármacos eficaces para el TDAH actúan incrementando la disponibilidad de dopamina y/o noradrenalina en el espacio intersináptico.

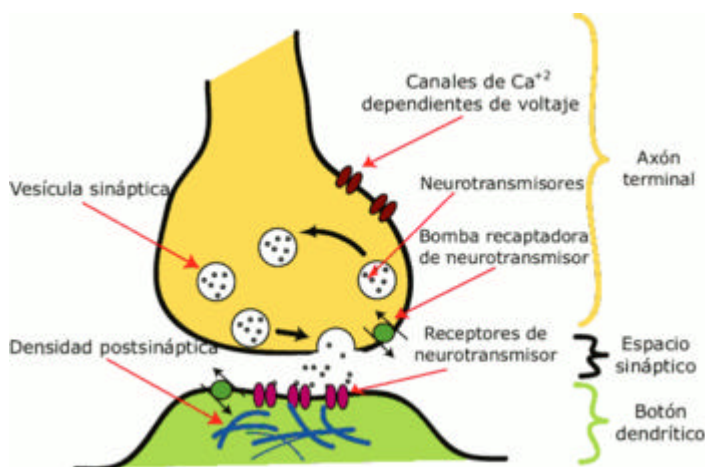


Figura 1: Sinapsis

Abordaremos, en primer lugar, los psicoestimulantes, los fármacos más utilizados y, a continuación, otros fármacos que se también se utilizan, incluyendo una descripción más pormenorizada de la **atomoxetina**.

Los tratamientos, denominados “naturales” y basados en aspectos dietéticos no se estudiarán en este capítulo. En la **tabla 1** exponemos resumidamente los

distintos fármacos que se han utilizado en el TDAH.

I) PSICOESTIMULANTES

La primera vez que se utilizó un estimulante para el tratamiento del TDAH fue en 1937 por Bradley. Este investigador trató a 45 niños con la anfetamina **benzedrina**, observando mejoras muy significativas en 30 de ellos. Las mejoras observadas se produjeron, básicamente, en la hiperactividad, aunque también en los trastornos de conducta y el rendimiento académico. Sin embargo, la proximidad de la Segunda Guerra mundial no facilitó ni su difusión ni la realización de ensayos clínicos controlados.

Estudiaremos separadamente al METILFENIDATO y LAS ANFETAMINAS. Respecto a la PEMOLINA MAGNESIO, fármaco cada vez más en desuso debido a su hepatotoxicidad no la abordaremos apenas en este trabajo.

Tabla 1. Fármacos utilizados en el TDAH. (Fuente: Pozo de Castro I.V. y cols, 2005)

<p>1. FÁRMACOS PSICOESTIMULANTES: Metilfenidato, D-Anfetamina y Remolina.</p> <p>2. FÁRMACOS NO ESTIMUANTES:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Antidepresivos<ul style="list-style-type: none">i. Tricíclicos: imipramina y desimipramina.ii. Bupropión.iii. Otros: moclobemida, venlafaxina y reboxetina.b. Antihipertensivos: clonidina y guanfacina.c. Atomoxetinad. Otros: donezepilo

El metilfenidato se prescribió por primera vez en 1957, produciéndose un gran avance no solo en el tratamiento farmacológico del TDAH, sino en la psicofarmacología pediátrica en general. Hasta ese momento, los tratamientos estaban muy relacionados, o con la intervención conductual o, fundamentalmente en la infancia, con el psicoanálisis.

Los ensayos clínicos controlados ponen en evidencia que los psicoestimulantes producen mejorías conductuales y cognitivas en el 65-75% de los pacientes frente al 5-30% que produce el placebo. Las mejorías experimentadas con placebo no obliga a interrogarnos sobre la fiabilidad en la definición de caso y sobre la heterogeneidad de las muestras en estudio. . De otra parte, es comprensible si tenemos en cuenta el cómo han variado los criterios diagnósticos en los últimos 20 años.

El primer estudio controlado doble ciego se realizó con la dl-anfetamina, forma racémica de la anfetamina, abriendo la puerta a una gran cantidad de investigaciones que han venido confirmando las mejorías en conducta y cognición.

◇ **Fármaco-epidemiología de los psicoestimulantes**

La utilización de psicoestimulantes varía ampliamente de un país a otro. En EEUU es con diferencia en donde más cantidad de psicoestimulantes se prescriben. En un estudio realizado en 1999 se comprobó que el 20% de los niños de 5º curso de primaria habían tomado alguna vez psicoestimulantes. Alarmados por este incremento se han realizado varias investigaciones fármaco-epidemiológicas. Así, Safer y cols (2000) publican los resultados de un estudio realizado en las escuelas públicas de Maryland en 1998. Los resultados fueron los siguientes: El 2,46 de los niños recibían metilfenidato y el 0,46% otras medicaciones. Otros aspectos que destacaron fueron:

- El metilfenidato constituía el 84% de las prescripciones, 11,6% anfetaminas, 1,7% clonidina, 4% pemolina y el 4% antidepresivos tricíclicos.
- La ratio niño/niña estaba entre 3.5:1 y 4.3:1, dependiendo si se trataba de la escuela elemental o secundaria, respectivamente.
- Los niños negros e hispanos recibían aproximadamente la mitad que los blancos.
- El 45% de los niños que recibían metilfenidato o tenían apoyo escolar o estaban en educación especial.

En un estudio posterior, Cox y cols (2003) realizan una investigación ecológica a través de todos los estados de EEUU. Llegan a conclusiones parecidas a la investigación anterior, aunque ponen en evidencia la gran variabilidad prescriptora en cada uno de los estados y que ponen en relación con las diferentes legislaciones de los estados, las campañas

antimetilfenidato, las campañas pro-consumo, el estilo de práctica de cada médico, valores y sentimientos, así como las expectativas de los cuidadores (padres, profesores y orientadores escolares).

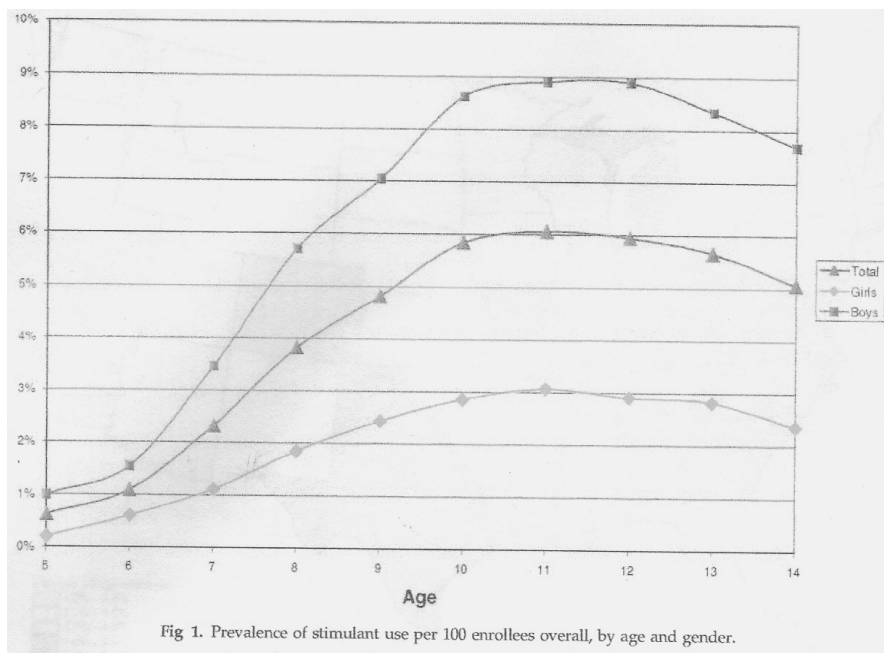
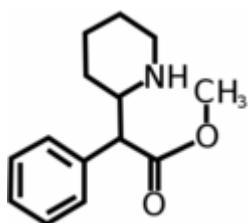


Figura 2. % de prescripciones de los estimulantes en función de la edad y el género.
(Fuente: Cox y cols, 2003)

Otra constatación importante es el seguimiento que se realiza por parte de los pediatras de atención primaria una vez prescrito el psicoestimulante. Menos del 22% de los niños a los que se les prescribe el metilfenidato se les realiza seguimiento y/o se les indica tratamientos simultáneos como psicoterapia o apoyo familiar. El tiempo medio de los seguimientos se sitúan en unos 4-6 meses.

1. Farmacocinética

- **Metilfenidato.**



Es un derivado de la piperidina y de estructura química muy parecida a las anfetaminas (Figura 3).

El MFD es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal ($t. máx = 1$ a 2 horas), de forma casi completa. La biodisponibilidad sistémica es de alrededor de un 30%. La presencia de alimentos en el estómago acelera la velocidad de absorción pero no la cantidad total absorbida. La rapidez con que se absorbe la sustancia desempeña un papel importante en la efectividad.

Su unión a las proteínas es baja. Por ser una sustancia alcalina, se une a glicoproteínas alfa y lipoproteínas y poco a la albúmina (15%). Un 85% de la concentración del metilfenidato atraviesa la barrera hematoencefálica.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de las 2 horas después de la toma oral. El área bajo la curva de concentración en plasma (AUC) y el pico de concentración ($C_{máx}$) son proporcionales a la dosis.

Su vida media es de 3 horas, y los efectos terapéuticos duran 2 y 4 horas. Esto hace que se necesiten múltiples dosificaciones a lo largo del día. Su metabolización tan rápida se debe al débil unión a las proteínas, lo que impiden su distribución por el tejido graso.

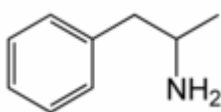
Se excreta principalmente como metabolito por la orina, y apareciendo pequeñas cantidades en las heces. El mayor metabolito es el ácido ritalínico, el cual es farmacológicamente inactivo y menos de un 1% es eliminado por la orina en forma inalterada. Las concentraciones a nivel cerebral son más importantes que las plasmáticas.

- **La pemolina magnesio**

Contrariamente a los demás psicoestimulantes la pemolina no tiene acción simpaticomimética y su mecanismo de acción no es conocido. Su vida media sigue fluctuaciones interindividuales muy importantes (entre 2 y 12 horas).

Su cinética no es lineal y su vida media aumenta con su administración lo que explicaría la demora de su efecto terapéutico.

- **Anfetaminas.** (Figura 4)



La amfetamina se administra por vía oral, presentando una buena absorción. El comienzo de la acción terapéutica se manifiesta al cabo de los 30 a 60 minutos. La vida media de eliminación es de unas 10 horas y depende su excreción del pH de la orina. Los efectos terapéuticos duran unas 6 a 8 horas. Estos valores hacen referencia a la administración por vía oral, que es la más indicada para evitar las conductas de abuso.

Su metabolización es mayoritariamente extracelular, en tanto que para el metilfenidato es microsómico.

2. Farmacodinamia.

Las mejorías conductuales y cognitivas observadas en el TDAH con los psicoestimulantes se ponen en relación con las modificaciones en la neurotransmisión en los circuitos neuroanatómicos implicados en la atención. A saber: el córtex parietal inferior, el temporal superior, el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido. Estas estructuras, implicadas fundamentalmente en la ejecución motora, están conectadas con zonas del hipocampo responsables de la codificación estimular y en los procesos de memoria.

La capacidad de los individuos para pasar la atención de un estímulo significativo a otro parece que es responsabilidad del córtex prefrontal, así como el mantenimiento de la atención sería una función procesada por la formación reticular mesopontina, el tectum y los núcleos medio y reticular de tálamo y estriado.

Los cambios en la neurotransmisión se producen fundamentalmente en la dopamina y en la noradrenalina, ambos en el espacio intersináptico. El metilfenidato actuaría activando el sistema dopaminérgico por inhibición de la recaptación de la dopamina y las amfetaminas actuarían activando el sistema noradrenérgico por liberación de noradrenalina en el hipocampo.

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de estudios, su mecanismo de acción no está claro totalmente. De hecho existen algunos aspectos contradictorios entre la fisiopatología del TDAH evaluada a través de técnicas de neuroimagen como el PET y los cambios observados con la administración de psicoestimulantes. Con esta técnica se ha observado un hipometabolismo de la glucosa a nivel frontal y regiones estriadas, así como una hiperfunción en zonas corticales sensoriomotoras. Pues a pesar de las mejoras observadas en atención y conducta con la administración de los psicoestimulantes, éstas no se traducen en cambios positivos sobre la función metabólica detectada en el PET.

3. Psicoestimulantes y dependencia.

La polémica sobre los efectos a largo plazo de los psicoestimulantes es un debate abierto, y más concretamente el hecho de que puedan crear dependencia, o no. Existen colectivos, tanto entre los profesionales como no profesionales, por ej. La Iglesia de Cienciología, que mantienen una lucha muy activa contra cualquier medicación psicotrópica. Si uno profundiza en los diferentes estudios al respecto, no existen suficientes argumentos científicos en los que se puedan apoyar, aunque al margen de esta evidencia, la polémica está ahí. Es por ello que necesitamos exponer, aunque sea brevemente, cual es el estado actual en el que nos encontramos.

Esta polémica se alimentó de forma considerable con la publicación del trabajo de Lambert y cols (1998) en donde se manifestaba que la exposición a los psicoestimulantes incrementaba el riesgo de consumo de tabaco y cocaína en la vida adulta.

Esta afirmación tenía, además, su apoyo en algunas consideraciones erróneas. Una de ellas era que si el metilfenidato tiene una estructura química similar a la cocaína no sería extraño que pudiera presentar los mismos problemas de adicción. Sin embargo, hoy se sabe que la farmacocinética del metilfenidato es diferente. Éste penetra y se distribuye a nivel cerebral más lentamente que la cocaína.

El segundo aspecto era que el potencial adictivo de los psicoestimulantes se debería al hecho de crear una sensibilización a largo plazo favoreciendo posteriormente el consumo de cocaína y otras drogas. Este argumento se basa en el hecho de que los animales expuestos a los psicoestimulantes generaban este tipo de adicción. Sin embargo, la administración en humanos es diferente, tanto en dosis como en la vía de administración: la dosis administrada a animales es mucho mayor que la proporcionada a humanos y la vía de administración es oral frente a la peritoneal empleada en la experimentación.

Barkley y cols (2003) publican los resultados de un estudio longitudinal con el ánimo de replicar los resultados de Lambert y cols. Estudian un total de 147 niños diagnosticados de TDAH. Se realiza un seguimiento de aproximadamente 13 años. Se investigó el abuso de drogas y la duración del tratamiento con psicoestimulantes. Encontraron 12 estudios previos que abordaban este tema. Excepto en el de Lambert, en ningún otro se encontró relación entre el tratamiento con psicoestimulantes y un mayor consumo de drogas posterior, siempre que se controlara por la presencia/ausencia de trastornos de conducta, ya que la presencia de éstos parece incrementar el riesgo, según la revisión bibliográfica. Se muestran críticos con el trabajo de Lambert y cols. La primera crítica que realizan es que su investigación presenta el problema metodológico de no controlar por variables de comorbilidad, como el trastorno oposicionista, los trastornos de conducta, depresión mayor y trastornos específicos del aprendizaje. Justamente, es por lo que el trabajo de Barkley y cols, intentan controlar por estas variables, llegando a las conclusiones siguientes:

- No se encontró relación entre la prescripción de psicoestimulantes y el uso/abuso de drogas, con una excepción: el uso de cocaína que presentó una asociación significativa entre en la adolescencia. Esta asociación estaba mediada por la comorbilidad de trastornos de conducta.
- Los niños que estuvieron en tratamiento con psicoestimulantes más de un año presentaban un riesgo menor. Este resultado estaba en contradicción con los hallazgos de Lambert y cols. Aunque esto no se cumplía cuando existía la comorbilidad de Trastornos de Conducta.
- Los autores concluyen que su investigación presenta dos limitaciones: la pequeña muestra estudiada (21 niños con TDAH sin tratamiento y solo 32 casos de pacientes que habían tomado medicación estimulante en secundaria), y que los casos incluidos para estudio pertenecen a pacientes en tratamiento.

En el mismo año aparece el metaanálisis de Wilens y cols (2003). En él se plantean tres hipótesis:

- El tratamiento con psicoestimulantes no tiene ningún efecto favorable para el abuso posterior de drogas.
- El tratamiento con psicoestimulantes presenta un riesgo para el abuso de drogas a largo plazo.
- El tratamiento con psicoestimulantes protege frente al abuso de drogas a largo plazo.

Seleccionan seis estudios para someterlos al metaanálisis. Tabla – 2. (Fuente: Wilens y cols – 2003). Tabla – 2:

Estudio	Efecto Protector (OR)	
	OR	IC (95%)
Lambert	0.47	0.22 – 1.0
Biederman	3.9	1.8 – 8.1
Huss	2.2	0.99 – 5.1
Loney	1.1	0.46 – 2.8
Molina	4.6	1.5 – 14.5
Barkley	0.83	0.29 – 2.3

Dos de ellos indican un riesgo para la posterior presentación de consumo de drogas, en tanto que cuatro presentan unos resultados que indican todo lo contrario. Uno de los aspectos que destacan estos investigadores es que los seguimientos que se realizan en la adolescencia si indicarían una protección, en tanto que aquellos que se realizan a partir de los 18 años si indicarían un riesgo. Argumentan que se trataría de casos de mayor gravedad.

Estos investigadores, tras analizar exhaustivamente los resultados, afirman que la variable que mayor riesgo supone para predecir la asociación entre tratamiento con estimulantes y posterior consumo de drogas, especialmente cocaína, son la presencia de trastornos de conducta. Sin embargo, el hecho de que el consumo de drogas sea mayor en la vida adulta, para otros investigadores, no solo se debería a la mayor gravedad, sino también al hecho de que el consumo de drogas presenta su mayor incidencia a partir de los 19 años. Para otros, la protección, o el riesgo, estaría más relacionado con la autoestima, con los resultados escolares y otros factores que con el hecho de haber tomado, o no, psicoestimulantes. De hecho, las familias que tratan a sus hijos de forma regular suelen pertenecer a un estatus socioeconómico mayor, los hijos suelen tener un mejor rendimiento académico y la implicación de la familia en la protección y educación de sus hijos es mayor.

- Uso indebido de los psicoestimulantes.

Otro aspecto importante es ver si, tanto los pacientes con TDAH como aquellos que no lo padecen, utilizan los psicoestimulantes con fines no terapéuticos. Citaremos dos trabajos recientes que abordan este preocupante tema. En 2005 Katusic y cols publican una investigación en donde comparan 295 casos incidentes diagnosticados de TDAH y en tratamiento con psicoestimulantes frente a 84 con el mismo diagnóstico pero sin tratamiento farmacológico. Tanto el diagnóstico como la prescripción se realizaron durante la infancia y se evaluaron siendo adultos jóvenes. En definitiva una media de 17.2 años de seguimiento. E esta

investigación se puso en evidencia que, entre los hombres, el tratamiento con psicoestimulantes protegía contra el abuso de drogas, en tanto que en las mujeres aumentaba el riesgo.

Wilens y cols (2006) describen varios procedimientos por los cuales se canaliza el uso indebido de los psicoestimulantes: como una forma de confraternidad social, como alivio de problemas psicológicos, como transferencia de pacientes con TDAH a no pacientes, utilización de dosis excesivas en pacientes y combinación de los psicoestimulantes con otras sustancias ilícitas.

Se estima que, entre los adolescentes y adultos jóvenes, el uso indebido de los psicoestimulantes, especialmente a través de incrementos de dosis no indicadas, estaría en el 22%. De éstos, el 80% presentan comórbidamente con el TDAH un trastorno de conducta y de forma especial en hombres. De aquí que estos investigadores recomienden una monitorización especial en estos supuestos clínicos, así como el plantearse seriamente la posibilidad de no prescribir psicoestimulantes en estos casos y proponiendo como alternativa la atomoxetina.

4. Efectos terapéuticos generales.

Tanto por observaciones clínicas, como por tareas realizadas en el laboratorio, se admite que todos los psicoestimulantes producen mejoras en los procesos cerebrales de alerta y, por tanto, mejora el rendimiento de todas aquellas tareas que necesiten un cierto nivel de vigilancia (procesos de atención). Igualmente, se producen mejorías en la variabilidad de respuesta, la impulsividad, en tareas cognitivas como los procesos de memoria, especialmente la memoria a corto plazo, así como la memoria de trabajo y el tiempo de reacción. En este último aspecto, lo que mejora no es la latencia de respuesta, sino la capacidad para elegir entre estímulos simultáneos.

En el ámbito escolar, se observa un incremento del tiempo de reposo e el aula, una mayor capacidad para la resolución de problemas en relación con los iguales, mayor capacidad en atención sostenida con incremento del tiempo en la realización de tareas escolares y mejora de la impulsividad. En la Tabla 3 exponemos los efectos terapéuticos generales de los psicoestimulantes (Toro y cols, 1998)

Tabla -3. Efectos terapéuticos de los psicoestimulantes.

1. Efectos conductuales.

- ◇ Disminución de la hiperactividad.
- ◇ Mejora de las conductas agresivas, impulsivas y desobediencia en casa y escuela.
- ◇ Disminución de las conductas perturbadoras e inquietud entre tareas.

2. Efectos cognitivos.

- ◇ Mejoría en la atención.
- ◇ Aumento del nivel de autocontrol y autorregulación.
- ◇ Mejoría en la resolución de problemas y procesamiento de la información.

3. Efectos académicos.

- ◇ Mejoría del rendimiento académico.
- ◇ Sin efecto directo sobre el aprendizaje.

4. Efectos sobre habilidades sociales.

- ◇ Mejoría en la interacción con los padres, hermanos y compañeros de clase y profesores.
- ◇ Aumento de la obediencia y cumplimiento de tareas.
- ◇ Modulación de la intensidad de las conductas, mejoría de la comunicación y aumento del nivel de respuesta disminuyendo el número de interacciones negativas.
- ◇ No se observan efectos en la conducta prosocial.

Las mejorías observadas con los psicoestimulantes en los síntomas diana van a presentar diferentes tiempos de latencia terapéutica. Por ejemplo, para el metilfenidato, las mejorías en el

repertorio conductual aparecen entre media hora y una hora después de la administración y para las mejoras cognitivas (razonamiento y cálculo) hacia la hora y media o dos horas.

En un estudio doble-ciego realizado por Solanto y cols (1997) con metilfenidato y tratamiento conductual basado en técnicas de refuerzo con coste de respuesta, observaron que en el CPT, tanto con el metilfenidato como con las técnicas conductuales mejoraba la capacidad de discriminativa del estímulo, aunque solo con el metilfenidato se observaron mejoras en el control del esfuerzo y atención sostenida a lo largo de la tarea. Según estos investigadores, la estimulación de los circuitos cerebrales implicados en los sistemas de recompensa explicaría en parte la acción beneficiosa de los psicoestimulantes sobre la atención.

5. Efecto terapéutico según los subtipos del TDAH.

Gorman y cols (2006) realizan una investigación con metilfenidato con el objetivo de evaluar los efectos de este medicamento sobre los diferentes subtipos de TDAH. En concreto, el subtipo Inatento y el subtipo Combinado. Se partía de la hipótesis de que en los pacientes TDAH-inatento responderían mejor a dosis bajas de metilfenidato que los TDAH-combinado. Según estos investigadores se producen mejoras en ambos subtipos, tanto en tareas de cálculo como en Conductas Tareas-Incompatibles. Los pacientes con el subtipo combinado, mejoraron, también, en problemas de conducta y agresividad.

6. Efectos secundarios de los psicoestimulantes.

Sobre los afectos secundarios de los psicoestimulantes hay mucho escrito. Unos tienden a minimizarlos y otros a sobredimensionarlos. La realidad, la evidencia científica, es que son fármacos bastantes seguros y que, si balanceamos el riesgo/beneficio, claramente tenemos que posicionarnos junto al beneficio.

Efron y cols (1997) comparan los efectos secundarios del metilfenidato y de las anfetaminas, siendo significativamente menores en el metilfenidato, Tabla 4. Sin embargo, lo más importante de esta investigación fue encontrar la gran cantidad de "efectos secundarios" alegados por los padres en la situación basal. Este hallazgo sugiere dos aspectos. El primero es que algunos problemas considerados como efectos secundarios podrían formar parte del fenotipo conductual del TDAH. El otro, que los padres tienden a confundir los efectos secundarios con las semiología propia del TDAH.

Para estos investigadores, el insomnio y las alteraciones del apetito serían más específicas de la dextro-anfetamina, en tanto que el metilfenidato afectaría más específicamente al apetito. Aunque en su análisis, concluyen que los secundarismos más frecuentes serían:

- *Disminución del apetito*
 - o MF: 85%
 - o DX: 95%
- *Trastornos del sueño:*
 - o MF: 79%
 - o DX: 81%
- *Sentimiento de infelicidad:*
 - o MF: 68%
 - o DX: 62%
- *Conductas perfeccionistas:*
 - o MF: 33%
 - o DX: 36%

A continuación exponemos los efectos secundarios dependiendo del sistema y/o órganos en los que se presenta. La mayoría de ellos son infrecuentes, contrariamente a los que hemos expuestos anteriormente que son los que habitualmente nos encontramos en la práctica clínica.

Tabla 4. Prevalencia de 17 efectos secundarios de los psicoestimulantes y en basal.

Efectos secundarios	Basal %	Dextroanfetamina %	Metilfenidato%
Sueño	54	70	64
Apetito	34	59	56
Irritabilidad	82	82	80
Llantos	70	76	71
Ansiedad	77	68	61
Tristeza	68	59	56
Cefaleas	41	30	24
Gastralgias	45	40	32
Pesadillas	39	28	21
Ensoñación	75	62	62
Bradifemia	33	30	28
Desinterés	38	34	31
Ahogos	25	18	18
Morderse las uñas	50	40	45
Sentimientos de Infelicidad	42	26	28
Mareos	13	14	12
Tics, nerviosismo	35	26	28

- **Cardiovasculares:**

Pueden dar lugar a un incremento de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial diastólica. Igualmente pueden producir extrasístoles. Recientemente la FDA quiere poner una advertencia sobre el peligro de los efectos secundarios cardiovasculares de los psicoestimulantes a raíz de varias muertes producidas en EEUU. Nosotros recomendamos la toma de la tensión arterial y determinación basal de la frecuencia cardiaca antes de prescribirlos.

- **Gastrointestinales:**

Los más frecuentes son las náuseas y, a veces, los vómitos. Con menor frecuencia pueden producirse estreñimiento, incluso, obstrucción intestinal. En el caso de la pemolina magnesio,

hay que vigilar la función hepática ya que no es infrecuente el aumento de las transaminasas. Los dolores abdominales son bastante frecuentes.

- **Dermatológicos:**

Puede aparecer un rash cutáneo que obliga a retirar la medicación.

- **Neurovegetativos:**

El insomnio puede aparecer en el 80-90 % de los casos, aunque está muy relacionado con la hora en la que se producen las tomas. A pesar de ello, algunas veces es motivo de retirada. La fatiga y el letargo pueden aparecer en el 19% de los casos. También son frecuentes las pesadillas.

- **Sistema Nervioso Central:**

Son muy numerosos y de distinta gravedad e intensidad. Las cefaleas se presentan en un 30-40%. Otros efectos secundarios son: las cefaleas, vértigo, estereotipias motoras, tics y movimientos coreiformes, hipersensibilidad auditiva (hiperestesia), hormigueo en los miembros superiores y/o inferiores, disforia, o malestar psicológico, incremento o aparición de irritabilidad.

Pero, tal vez, los más importantes, aunque raros, sea la aparición de síntomas psicóticos de tipo paranoide. Suelen desaparecer con la supresión de la medicación. También puede aparecer labilidad emocional caracterizada por llanto fácil e incontrolable y tristeza.

Dos secundarismos pueden ser difíciles de detectar: el deterioro cognitivo y el efecto rebote. Respecto al deterioro cognitivo está relacionado con dosis altas y puede ser interpretado, erróneamente, como síntoma del TDAH. Se produce como consecuencia de una hiperfocalización de la atención. Respecto a efecto rebote, en algunos casos también se ha confundido como falta de respuesta terapéutica. Este último secundarismo se ha eliminado bastante con los estimulantes de liberación lenta.

- **Endocrinológicos:**

El efecto secundario más estudiado ha sido el retraso del crecimiento. Sobre este aspecto existen una gran cantidad de investigaciones con resultados bastante contradictorios, aunque parece cierto que el tratamiento continuado con psicoestimulantes puede reducir el crecimiento entre dos y cinco centímetros. Esta gran variabilidad nos indica, en definitiva, la diversidad de protocolos que se han utilizado en su determinación.

Varias han sido las formas de aproximarse a su estudio. Una de ellas es determinar si la administración de estimulantes puede reducir la secreción de hormona del crecimiento (HGH), siendo ésta la causa de los déficits encontrados. Así, Rao y cols (1998) estudiaron la respuesta en la secreción de la HGH en niños con TDAH y deficiencia idiopática de esta hormona y con hipocrecimiento idiopático. Solo detectaron un ligero déficit en los niños con deficiencia idiopática. Concluyen que la alteración detectada no es lo suficientemente relevante como para suspender el tratamiento con estimulantes. En este sentido se pueden encontrar investigaciones que describen una disminución en la secreción de HGH, otros que no encuentran anomalías y otros que, incluso, describen un incremento de la secreción.

Estas contradicciones han dado lugar a plantearse otras explicaciones que puedan explicar el hipocrecimiento. En este sentido se ha relacionado a la pérdida de peso y una posible desnutrición como el causante. Efectivamente, en algunas investigaciones se ha encontrado anomalías en el metabolismo del cartílago que se ha puesto en relación con unos niveles de somatomedina C más bajos de lo normal y consecuentes a una posible malnutrición.

En la revisión de Spencer y cols (1998) refieren que en 9 de 18 publicaciones encuentran un déficit en el crecimiento con el metilfenidato, en cuatro de cinco con dextroanfetamina y en dos con pemolina magnesio. Estas diferencias las relacionan con problemas de tipo metodológico, tales como los diferentes métodos utilizados para medir la talla, el tipo de controles utilizados, duración insuficiente de algunos estudios y la diversidad de los tramos de edad.

En su propia investigación del Massachussets General Hospital, 124 pacientes con TDAH frente a 109 controles, encontraron un déficit en el crecimiento de 2.1 cm una vez que controlaron por la edad. Igualmente, según su investigación, el déficit encontrado se normalizó en la pubertad y adolescencia, evaluada a través de los Criterios de Tanner: Figura 5.

Figura 5: Talla en TDAH y controles en función de la edad.

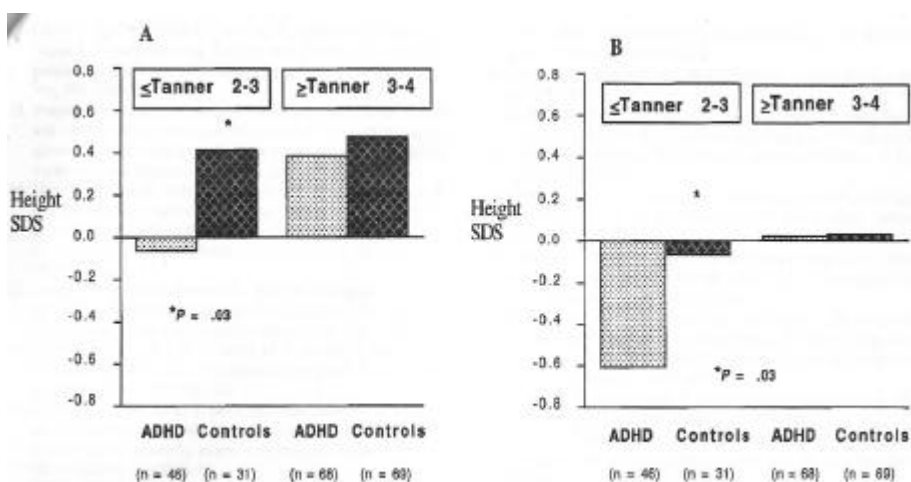


Fig 2. Age-corrected (A) and parent- and age-corrected (B) height SDS in probands by estimated Tanner stage. Adapted from Spencer et al.¹⁰

Igualmente, citan tres estudios en los que se confirma que los periodos de descanso originan un efecto rebote sobre el crecimiento que compensaría los déficits encontrados durante el tratamiento.

7. Contraindicaciones de los estimulantes.

Existen algunas contraindicaciones consideradas absolutas por bastantes expertos. Sería la avocación con los IMAO por los peligros de crisis hipertensivas, su administración en las psicosis, ya que no solo pueden desencadenarlas sino que también empeoran los síntomas, la presencia de glaucoma y en adolescentes cuando existe una toxicomanía. En este último caso se ha observado su utilización indebida o no terapéutica.

Contraindicaciones relativas son los tics o la presencia de un Gilles de la Tourette, aunque con matices (Díaz Atienza, 2006) ya que en estudios recientes se ha visto que en algunos casos pueden desencadenarlos, en otros puede empeorarlos, pero también pueden mejorar.

Otra contraindicación relativa es la presencia de síntomas ansioso/depresivos, ya que pueden exacerbarlos. Lógicamente, los estados de fatiga, la hipertensión, las arritmias, la taquicardia, así como la epilepsia, son contraindicaciones relativas.

La edad- niños menores de seis años – debe ser considerada ya que, a pesar de que existen algunos ensayos clínicos en donde se ha demostrado su eficacia, los efectos secundarios son más numerosos e importantes. Finalmente, el embarazo y un retraso en el crecimiento también son considerados como contraindicaciones.

Si deseamos prescribir la pemolina magnesio, la función hepática debe ser normal. En caso contrario, no se debe prescribir.

8. Interacciones (Toro y cols, 1997).

El metilfenidato presenta una serie de interacciones que debemos considerar antes de prescribirlo. Las más importantes son:

- Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes, los anticomiciales, las fenilbutazonas y los antidepresivos tricíclicos.
- Si se combina con la imipramina puede dar lugar a un síndrome confusional, labilidad emocional, psicosis, crisis de agitación y agresividad.
- Disminuye el efecto antihipertensor de la guanetidina.
- Potencia los efectos de cualquier simpaticomimético, como la efedrina.
- Disminuye el metabolismo de los IMAO

La anfetaminas pueden presentar las siguientes interacciones:

- Retrasa la absorción del fenobarbital, la fenitoina, la etosuccimida y de los fármacos gastrointestinales ácidos.
- Potencia los efectos de los IMAO, los antidepresivos y los narcóticos.
- Inhibe la acción de los betabloqueantes.
- Disminuye la acción antihipertensiva de la guanetidina.
- Aumenta los niveles plasmáticos de los glucocorticoides.
- Puede alterar la necesidad de insulina. Precaución en la diabetes.

Tabla 5. Interacciones de los psicoestimulantes.

<p>1. Metilfenidato y dextroanfetamina.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ IMAOS▪ Fenobarbital.▪ Fenitoínas▪ Guanetidina.▪ Tricíclicos.▪ Primidona. <p>2. Metilfenidato.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Simpaticomiméticos.▪ Teofilina.▪ Warfarina.▪ Fenilbutazona.▪ Fluoxetina. <p>3. Dextroanfetamina</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Betabloqueantes

PARTE II

ATOMOXETINA

OTROS FÁRMACOS EN EL TDAH

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y COMORBILIDAD

PROTOCOLO DE PRESCRIPCIÓN

BIBLIOGRAFÍA