



Grado en Farmacia.
Trabajo fin de Grado
Universidad Complutense
de Madrid

Verdades y mentiras sobre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad



DNI: 71658558B

Berta Alejandra Corpas Dopp
Tutora: Juana Benedí González

Junio de 2015

ÍNDICE

1. Introducción y justificación	2
2. Objetivo	2
3. Material y métodos	2
4. Resultados y discusión.....	2
4.1. Qué es el TDAH	2
4.2. Cómo se diagnostica	3
4.3. Tipos de TDAH.....	7
4.4. Tipos de tratamientos: Recomendación en función del grupo de edad	8
4.5. Tratamiento farmacológico a largo plazo	10
4.6. Fármacos utilizados.....	11
4.6.1. Metilfenidato	11
4.6.2. Atomoxetina	12
4.7. Mecanismos de acción	13
4.8. Efectos secundarios	13
4.9. Nuevas investigaciones	15
4.10. Discrepancias en la comunidad científica	16
5. Conclusiones	17
6. Bibliografía	18

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es uno de los problemas de comportamiento más comunes actualmente durante la infancia, el cual está siendo abordado desde diferentes aspectos lo que suscita mucha polémica. EL TDAH debe entenderse como un proceso de larga evolución, por lo que se debe elaborar cuidadosamente su plan de tratamiento. El tratamiento farmacológico forma parte de un plan integral, en el que juegan un papel importante tanto clínicos como profesores y padres, quienes en muchos casos no están lo suficientemente entrenados para dicho abordaje. Muchos niños están siendo medicados, en la mayoría de los casos con psicoestimulantes, fármacos que conllevan unos efectos secundarios tanto a nivel cardiovascular como psicológico entre otros y en el que el tratamiento es sintomático, no curativo.

2. OBJETIVO

Con este trabajo se trata de aportar respuestas, en la medida de lo posible, a cuestiones que se están planteando a día de hoy, como son los motivos y consecuencias del aumento de consumo de fármacos para su tratamiento, siempre tomando como aspecto central la salud del niño.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La información necesaria para el desarrollo de este trabajo, procede de una búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos Pubmed y Toxnet, actualizada desde 2011, con un estudio más detallado de aquellos trabajos más representativos. Palabras claves: Metilfenidato, Atomoxetina, TDAH, Tratamiento, tratamiento a largo plazo, efectos secundarios.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. QUÉ ES EL TDAH

El TDAH es uno de los desórdenes más comunes del comportamiento que se inicia en la niñez. Se estima que la prevalencia mundial en población infantil y adolescente se sitúa alrededor del 5,3% ⁽¹⁾. En el caso concreto de España un metaanálisis llevado a cabo a partir de 14 estudios con población española publicados entre 1980 y 2011, permiten establecer que la prevalencia del trastorno en nuestro país es del 6,8 %, la cual que es superior a la cifra europea que se encuentra en un 5% ⁽²⁾.

El TDAH puede afectar no solo al comportamiento, sino también al desarrollo psicomotor, a la atención, a la capacidad para establecer relaciones sociales, y por ende al rendimiento escolar, de manera que es de vital importancia que las familias estén preparadas para poder enfrentarse a un problema de esta magnitud ^(2,3). Además es necesario destacar que éste no es un trastorno puntual, sino que entre un 35 y un 80% de los niños a los que se les ha diagnosticado TDAH, aproximadamente la mitad continuará presentando los síntomas de TDAH cuando alcancen la edad adulta ⁽¹⁾. De manera específica, estudios prospectivos sobre niños con TDAH demuestran que los síntomas de hiperactividad e impulsividad mejoran con el paso a la etapa adulta, mientras que por el contrario los síntomas de inatención persisten ⁽⁴⁾. Por ello un diagnóstico precoz y un tratamiento correcto tendrán un efecto significativo en la evolución del niño en la edad adulta ⁽³⁾.

En cuanto a sus posibles causas, la base neurológica del cambio de comportamiento con respecto a un niño sin TDAH radica sobre todo en el lóbulo prefrontal, afectando a la capacidad de atención, donde los neurotransmisores más importantes son las catecolaminas noradrenalina (NA.) y dopamina (DA) ⁽⁵⁾. Específicamente, entre los niveles de los mismos se encuentran más bajos de lo normal por lo que los tratamientos farmacológicos desarrollados hasta la fecha, tienen por objetivo aumentar dichos neurotransmisores en el espacio sináptico mediante la inhibición de los respectivos transportadores⁽⁶⁾.

4.2. CÓMO SE DIAGNOSTICA

El diagnóstico del TDAH ha de ser realizado por un profesional sanitario experto pudiendo ser realizado por un neurólogo, un psiquiatra o un pediatra ^(7,8). El diagnóstico, el cual se realiza en la mayoría de los casos mediante una entrevista

clínica, se lleva a cabo de acuerdo a los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) DSM-V, desarrollado por la Asociación Americana de Psiquiatría; o bien en función de los criterios de investigación elaborados por la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE10, publicada por la OMS). Cabe destacar que a pesar de que se pueden usar indistintamente, la clasificación de la OMS es mucho más estricta que la americana ⁽⁸⁾, los puntos más importantes en los que difieren son:

1. En la Clasificación CIE10, los síntomas han de iniciarse antes de los 6 años, mientras que en el manual DSM-IV, se inician antes de los 7 años.
2. No se puede establecer un diagnóstico de TDAH si la persona sufre de manera concomitante ansiedad, depresión o esquizofrenia.
3. La inatención ha de ser observada directamente por el profesional sanitario.
4. No se permite concluir un diagnóstico de TDAH si no se manifiestan todos los síntomas.

Teniendo en cuenta ambos Manuales, hay que considerar que tan sólo un 26% de los diagnosticados por el sistema americano coincidiría con el de la OMS, por lo que los valores de prevalencia pueden variar de manera sustancial utilizando una clasificación u otra ⁽⁸⁾.

Para diagnosticar a una persona con TDAH siguiendo los criterios de la DSM-IV deben cumplirse todos y cada uno de los 5 criterios diagnósticos propuestos. En el caso del Manual CIE-10 es necesario que se den 6 síntomas de inatención, 3 síntomas de hiperactividad y uno de impulsividad ⁽⁹⁾.

A continuación se puede observar los diferentes ítems de ambas clasificaciones (Tabla 1).

Tabla 1: criterios diagnósticos de TDAH en niños y adolescentes.

DSM-IV CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	CIE-10 CRITERIOS DE INVESTIGACIÓN
Criterio A1: 6 o más de estos síntomas de Déficit de Atención, persisten desde más de 6 meses	Criterio 1: Deben darse 6 o más síntomas de déficit de Atención
A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades	Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades

A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas	Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego
A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente	A menudo aparenta no escuchar lo que se le dice
A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el centro de trabajo(no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones	Imposibilidad persistente para cumplimentar las tareas escolares asignadas u otras misiones
A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades	Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades
A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)	A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas tales como deberes escolares que requieren un esfuerzo mental mantenido
A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)	A menudo pierde objetos necesarios para unas tareas o actividades tales como material escolar, libros etc.
A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes	Fácilmente se distrae ante estímulos externos
A menudo es descuidado en las actividades diarias	Con frecuencia es olvidadizo en el curso de actividades diarias
Criterio A2: 6 o más de estos síntomas de Hiperactividad-Impulsividad persisten desde hace más de 6 meses. Síntomas de hiperactividad	Deben darse al menos 3: Síntomas de Hiperactividad
A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento	No se puede estar quieto con las manos, pies, cuando está sentado, etc.
A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado	Se levanta en clase, cuando está comiendo, etc.
A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio	Corre o salta en situaciones inapropiadas
A menudo "está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor	Le cuesta mucho jugar tranquilamente
A menudo habla en exceso	A menudo se diría que " va acelerado, como una moto"
Síntomas de Impulsividad	Debe darse al menos 1: Síntomas de Impulsividad
A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas	Responde antes de acabar las preguntas
A menudo tiene dificultades para guardar turno	No guarda su turno en juegos o actividades en grupo
A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p ej. se entromete en conversaciones o juegos)	Interfiere en las conversaciones o en los juegos de los demás
Criterio B: Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causan alteraciones están presentes antes de los 7 años de edad	Criterio 2: El inicio del trastorno no es posterior a los 7 años
Criterio C: Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se p	Criterio 3: Los criterios deben cumplirse en más de una situación
Criterio D: Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo del funcionamiento social, académico o laboral	Criterio 4: Los síntomas de hiperactividad , déficit de atención e impulsividad ocasionan malestar clínicamente significativo, o en una alteración en el rendimiento escolar, académico o laboral.
Criterio E: Los síntomas no aparecen en el transcurso de un Trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor con la presencia de otro trastorno mental	Criterio 5: No cumple los criterios para trastorno generalizado del desarrollo, episodio maníaco, episodio depresivo o trastorno de la ansiedad

A través de estos criterios es posible dividir el TDAH en tres subtipos:

-Inatención, lo padecen entre un 20-30%.

-Hiperactividad/impulsividad, en un 10-15%.

-Tipo combinado, en un 50-75%.

La mayoría de los artículos utilizados para este trabajo y existentes en la literatura científica se han basado en los criterios diagnósticos de DSM -IV, a mediados del año 2014 se ha actualizado el manual obteniéndose el DSM-V (¹⁰), cuyas diferencias son:

1. Se ha incluido ejemplos para clarificar las situaciones y por tanto el diagnóstico en los diversos ítems.
2. Estandarización de la evaluación de las diferentes situaciones.
3. El inicio de los síntomas tiene que darse antes de los 12 años, mientras que en el anterior manual la edad de inicio se situaba a los 7 años.
4. No es adecuado diagnosticar TDAH si cursa con autismo de manera comórbida.
5. El punto de corte para los síntomas en adultos se fija en 5 en lugar de 6 como ocurre en gente más joven.
6. El TDAH pasa de ser un capítulo dentro de las enfermedades mentales diagnosticadas en la infancia para ser un capítulo de enfermedades que afectan al neurodesarrollo.

Una vez diagnosticado el trastorno, la evolución de los síntomas será observada no solo por el personal sanitario experto sino también por los padres y los docentes que en ese momento se ocupen del niño, de manera que será necesario que ambos estén lo suficientemente entrenados en el uso de instrumentos de evaluación. Un ejemplo de la necesidad de este entrenamiento en el uso de instrumentos de observación es el estudio PATS ⁽¹⁾. Dicho estudio, desarrollado en USA, lleva a cabo un seguimiento de niños y adolescentes durante 6 años, las visitas de seguimiento y las entrevistas recogidas se hicieron de manera independiente a padres y a profesores, destacando que los profesores observaban un mayor efecto de la medicación al estar enmarcado en un contexto académico mientras, que los padres cuyo rango de observación era mayor, el efecto que observaban no parecía ser tan bueno.

Al margen de los instrumentos de observación existentes es posible emplear otras técnicas de evaluación. Así, entre las técnicas de neuroimagen disponibles en la actualidad pero que no se usan en la práctica habitual para diagnosticar el TDAH podemos nombrar: Tomografía computarizada, la resonancia magnética, las pruebas de neuroimagen funcional, la resonancia magnética funcional (RMf), la tomografía por emisión simple de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET). Estas pruebas, a través de mediciones del flujo cerebral o bien del metabolismo de la

glucosa, están permitiendo correlacionar las respuestas clínicas a las diferentes imágenes de cómo se comporta el cerebro. Gracias a estas técnicas se ha descubierto que el desarrollo cerebral en niños con TDAH es más lento de lo normal. Además las investigaciones han detectado un déficit del área prefrontal en personas que presentan TDAH, cuya función es el control inhibitorio del impulso.

Por último, el uso de técnicas como la magnetoencefalografía ha permitido obtener nuevas evidencias como, por ejemplo, que las regiones cerebrales que regulan el circuito atencional son diferentes con respecto a niños control formados por el cíngulo y la región dorsolateral pertenecientes a la región frontal fundamentalmente, lo que se podría explicar mediante un déficit precoz y anormal de las áreas temporales límbicas (⁵).

A pesar de estos datos, no es habitual emplear este tipo de pruebas en todos los niños diagnosticado con TDAH, siendo valorados fundamentalmente mediante una evaluación clínica (⁷).

4.3. TIPOS DE TDAH

Se establecen tres tipos fundamentalmente en base a los criterios de los manuales de diagnóstico mencionados, siendo éstos el subtipo de inatención, el de hiperactividad/impulsividad, y el combinado. Se ha visto que las diferencias en los síntomas del TDAH mediante los que se permite hacer esta clasificación tienen una base biológica nosológica (¹¹). En este estudio se hace una clasificación en tres subtipos nosológicos, denominados dominios del comportamiento: moderado, urgente e irritable dentro del TDAH. Se estudia qué regiones cerebrales y circuitos están afectados, al mismo tiempo se evalúa la fisiología periférica, el sistema nervioso central y los resultados clínicos. Se hace hincapié en cómo la amígdala cerebral y los circuitos que ésta establece con otras regiones son indispensables para el comportamiento. El sistema nervioso parasimpático (SNPS) y simpático (SNS) se ven afectados también en los diferentes tipos de TDAH. Para ello se evalúa:

- a) La arritmia respiratoria sinusal influenciada por el SNPS, y de manera indirecta por la regulación de la emoción.
- b) El periodo de pre-eyección (PEP) influenciado por el SNS.

Teniendo en cuenta este tipo de evaluación se ha encontrado lo siguiente:

-En el grupo moderado tan sólo se ha visto un déficit en los dominios de los síntomas centrales del TDAH.

-El grupo urgente se caracteriza por tener unos niveles altos de enfoque positivo comportamental, y unos valores cortos de PEP, es decir que la actividad del SNPS es más débil que en los otros grupos además se destaca que las conexiones entre la amígdala y las áreas frontales son anómalas.

-El grupo irritable se caracteriza por unos tener unos niveles elevados de emocionalidad negativa y una débil respuesta parasimpática hacia un estímulo negativo. Las conectividades entre la ínsula y la amígdala se encuentran reducidas con respecto a los niños de otros grupos, incluido el control y es por tanto un factor de riesgo de sufrir nuevos comportamientos y trastornos emocionales.

Por último, citar que los patrones de comportamiento no tienen por qué ser estancos y esto debería de estudiarse más a fondo (¹¹).

4.4. TIPOS DE TRATAMIENTOS: RECOMENDACIÓN EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE EDAD

En la actualidad existen tres tipos de tratamiento: farmacológico, no farmacológico y combinado (^{1,3,7}).

Dentro del tratamiento farmacológico se clasifican en grupos:

- Psicoestimulantes entre los que destaca el metilfenidato y en menor medida la Lesdexamfetamina
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina destacando la Atomoxetina y agentes adrenérgicos como la Clonidina
- Fármacos antidepresivos como el Bupropion, Venlafaxina, antidepresivos tricíclicos, IMAOs y la Roboxetina.

En una revisión de las diferentes guías para el TDAH en el mundo, se analiza el fármaco de primera línea en función de los diferentes grupos de edad, llegando a la conclusión de que el fármaco más recomendado es el metilfenidato, y que un tratamiento

combinado consigue disminuir la dosis del tratamiento farmacológico (⁷). Tan sólo en la guía elaborada por el instituto de salud y de excelencia clínica(NICE), no se aconseja el tratamiento farmacológico en niños en edad preescolar, mientras que en niños en edad escolar y en adolescentes tan sólo se permite el tratamiento farmacológico en casos severos de TDAH y no como primera línea de tratamiento. En el resto de las guías se recomienda como primera línea de tratamiento los fármacos estimulantes y la Atomoxetina en general.

En la Tabla 2 se muestran los tratamientos recogidos en las diferentes guías a nivel mundial.

Tabla 2. Tratamiento farmacológico para el TDAH en niños y adolescentes (⁷)

Guía	Tratamiento farmacológico en niños y adolescentes con TDAH		
	1ª línea de tratamiento	2ª línea	3ª línea
AACAP, 2007	Psicoestimulantes	Atomoxetina	
BAP, 2007	Psicoestimulantes	Imipramina, Bupropion	Clonidina, Guanfacina
NICE, 2008	Preescolares: tratamiento farmacológico no está recomendado En niños y adolescentes en casos severos: Metilfenidato (máx dosis 90 mg/día) Atomoxetina (máx dosis 80 mg/día) y dextroanfetaminas (máx dosis 20 mg/día)		
Ramón de la Fuente ,2010	Medicación estimulante dosis desde 0,6-1 mg/kg/día hasta un máximo de 72 mg/día Atomoxetina dosis 0,5 mg/kg/día de 1 a 3 semanas, seguido de 1-1,8 mg/día		
NHS, 2010	Tratamiento farmacológico a partir de 6 años. Metilfenidato liberación inmediata dosis de 0,5-1 mg/kg/día hasta un máximo de 60 mg/día Metilfenidato liberación modificada dosis máxima de 54 mg/día Atomoxetina dosis de 0,5 mg/kg/día de 1 a 2 semanas seguido de una dosis mantenida de 1,2 mg/día	Limitación de la evidencia científica de que el modafinilo mejora la clínica	
CADDRA, 2010	Niños: Anfetaminas dosis de 30 mg/día Metilfenidato dosis máx 72 mg/día Atomoxetina dosis inicial 0,5 mg/kg/día hasta un máximo de 1,4 mg/kg/día Lisdexanfetamina dimesilato dosis máx 60 mg/día Adolescentes: Anfetaminas máx de 50 mg/día Metilfenidato máx de 90 mg/día Atomoxetina dosis inicial de 0,5 mg/kg/día hasta u máx de 1,4 mg/kg/día Lisdexanfetamina dimesilato dosis máx de 70 mg/día	Fármacos de liberación intermedia o modificada como dextroanfetaminas o metilfenidato HCl	Bupropion, modafinilo e imipramina

(NIMH) 2008	Anfetaminas, metilfenidato, dextroanfetaminas, atomoxetina, lisdexanfetamina dimesilato		
(LILAPETDAH) 2009	Metilfenidato dosis desde 0,6 a 1 mg/kg/día	Atomoxetina dosis desde 1,2 a 1,8 mg/día	ADT, modafinilo, bupropion, guanfacina.

AACAP = American Academy of Child and Adolescent Psychiatry ; BAP= British Association of Psychopharmacology; NICE= National Institute for Health and Clinical excellence; Ramón de la Fuente Psychiatric Institute. México; NHS= National Health System of The Ministry of Health, Social Policy and Equality; CADDRA= Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance; NIMH= National Institute of Mental Health; LILAPETDAH= Latin American League for the Study of ADHD.

4.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO A LARGO PLAZO

En un estudio en niños preescolares en el que se realizó un seguimiento de los mismos durante 6 años (PATS) ⁽¹⁾ se evaluó la eficacia de los tratamientos farmacológicos estando éstos distribuidos de la siguiente manera: estimulantes 60% (metilfenidato,)inhibidores de la recaptación de NA (INRS) (Atomoxetina)10% , inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) 10%, y antipsicóticos el resto. Mediante la aplicación de entrevistas a sus padres y profesores, fue posible concluir que la mejoría de los síntomas tenía lugar sobre todo en la inatención , seguido de la impulsividad y severidad, se producía en los 3 primeros años de tratamiento y luego parece que se estancaban hasta el año 6 de seguimiento. Además cabe destacar que en el estudio donde había tanto niños como niñas, la mejoría era más evidente en las niñas, dando como explicación a este hecho de que las niñas con TDAH exteriorizan mucho más los síntomas como agresividad e impulsividad en comparación con niñas sin TDAH .

En otro estudio de seguimiento con niños medicados principalmente con Ritalina(metilfenidato) desde 1994 a 2008 en el que vieron como el comportamiento era afectado de manera negativa, los resultados académicos y las relaciones entre padres y niños se deterioraban en comparación con niños que no eran medicados. Además observaron que a largo plazo, los niños sufrían sintomatología depresiva, y que la probabilidad de que las niñas continuaran sus estudios después de la secundaria disminuía ⁽¹²⁾.

Por último, cabe destacar un metaanálisis de 51 estudios, donde se comparan las diferentes modalidades de tratamiento farmacológico, no farmacológico y combinado respecto a un grupo control que no recibe tratamiento, con objeto de conocer el

momento adecuado para iniciar el tratamiento y su eficacia a largo plazo⁽³⁾. Se analizan los resultados obtenidos clasificándolos en 9 dominios: académico, comportamiento antisocial, conducción, adicción o no a drogas, obesidad, ocupación, uso de servicios públicos, autoestima y función social. Los resultados muestran cómo en las tres modalidades de tratamiento se obtienen mejorías destacando sobre todo mejoras en la función social, la autoestima y los resultados académicos. Sin embargo la mayoría de los resultados positivos se obtienen con un tratamiento combinado, seguido del farmacológico y por último del no farmacológico. Además cabe destacar que no parece influir demasiado cuándo se inicia el tratamiento aunque en niños un tratamiento temprano podría estar relacionado con unos mejores resultados académicos. Se menciona además que parecen ser más efectivos los tratamientos a corto plazo cuya duración es menor de 2 años.

Diferentes trabajos en cuanto a determinar qué tratamiento es más efectivo en edad preescolar, han concluido que éste debe focalizarse en un tratamiento de entrenamiento psicológico en padres denominado PTB. De esta forma se logra una relación positiva entre padres y niños además de mejorar los síntomas típicos del TDAH. A pesar de haber demostrado su eficacia, ésta depende del número de sesiones que los padres llegan a concluir, dichas sesiones se pueden llevar en el colegio, en el hogar familiar o incluso por teléfono siendo ésta menos eficaz debido a la distancia con el entrenador psicológico ⁽¹³⁾.

4.6. FÁRMACOS UTILIZADOS

Como se ha mencionado anteriormente, los fármacos más utilizados son los psicoestimulantes y los INRS , de manera que la atención se fundamenta en éstos, a pesar de que otros fármacos que se utilizan o bien que están siendo estudiados en la actualidad serán mencionados posteriormente.

4.6.1. METILFENIDATO

Se trata del fármaco utilizado como primera línea de tratamiento en la mayoría de los casos. Su uso está indicado en niños mayores de 6 años y adolescentes para reducir los síntomas de inquietud, inatención e impulsividad, aumentando la calidad de las relaciones sociales. En la ficha técnica se especifica que siempre está incluido como parte de un programa de tratamiento integral y cuando otras medidas han sido

insuficientes. Siempre habiendo sido realizada una revisión rigurosa de niños para poder ser medicado con un estimulante (⁹). Cuando se inicia un tratamiento con MTF siempre se comenzará con la dosis más baja posible y posteriormente se ajustará según las necesidades de cada paciente. El MTF posee dos formas farmacéuticas, una de liberación inmediata y otra de liberación modificada (¹⁴).

Los preparados de liberación inmediata, alcanzan el efecto buscado 2-4 horas después de su administración. El comienzo será con una dosis baja de 2,5 a 5 mg que posteriormente irá aumentando hasta alcanzar como máximo los 60 mg/día. La pauta posológica será de 3 veces al día, desayuno comida y merienda, intentando que el niño no tome ésta última pasadas las 5 de la tarde para que no le cause problemas del sueño (⁹).

Los preparados de liberación modificada, alcanzan el efecto de manera inmediata y se prolonga el mismo durante 8-12 horas, dependiendo de la tecnología utilizada, por lo que será suficiente una sola administración diaria. Se comenzará con una dosis inicial de 10-18 mg hasta alcanzar un máximo aproximado de 60 mg al día (⁹).

4.6.2. ATOMOXETINA

Se trata de un fármaco no estimulante, se recomienda su uso como segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes en los que el MTF no ha hecho efecto deseado, o bien por los efectos adversos que el MTF pudiera causar como por ejemplo pacientes con tics o dificultad para conciliar el sueño. Se puede considerar como primera opción en aquellos pacientes en los que haya un elevado riesgo de abuso de sustancias en los que lo estimulantes estarían contraindicados. Posee una única forma farmacéutica de liberación inmediata, se absorbe de manera muy rápida tras su administración oral. La duración del efecto es mayor que con los fármacos estimulantes, pudiendo alcanzar incluso las 24 horas por lo que supone una ventaja cuando existen síntomas nocturnos y en las primeras horas de la mañana. Se comenzará con una dosis inicial de 0,5 mg/Kg/día que debe mantenerse durante 7 días, a continuación y dependiendo de la tolerancia y respuesta terapéutica se llegará a la dosis máxima y más eficaz que es de 1,2 mg/Kg/día (⁹).

4.7. MECANISMOS DE ACCIÓN

El metilfenidato MTF es un derivado anfetamínico. Se trata de una estructura piperidínica y, aunque su mecanismo de acción no está del todo claro, parece que su función es la de inhibir el recaptador de catecolaminas incluyendo tanto a la Dopamina DA como la Noradrenalina NA, teniendo en cuenta que la afinidad de la molécula es diferente y también la constante de disociación por el transportador, por lo que parece que el metilfenidato tiene más afinidad por el transportador de NA, sin embargo la constante de disociación es más baja en el transportador de DA, de manera que parece que tiene más efectos aumentando los niveles de DA en el córtex prefrontal y en el estriado, aumentando las funciones inhibitorias. ⁽¹⁵⁾

La Atomoxetina es considerada como un fármaco no estimulante, englobado dentro de los inhibidores de la recaptación de NA, pero parece que tiene también afinidad por el recaptador de DA. Sin embargo la constante de disociación por el recaptador de NA es muy baja, de manera que por ello tiene más efecto a nivel de la NA. ⁽¹⁵⁾

El mecanismo de acción exacto de ambos fármacos se desconoce en la actualidad. Aún así, tanto la eficacia como la tolerabilidad a corto de ambos fármacos parece que es muy similar ⁽¹⁶⁾.

4.8. EFECTOS SECUNDARIOS

Muchos de los efectos adversos del MTF son causados por el propio mecanismo de acción, aunque otros son derivados por la utilización a largo plazo.

El efecto adverso más inmediato del aumento de las catecolaminas es el aumento de la presión sanguínea, seguida del efecto anorexígeno, y de problemas para conciliar el sueño ⁽¹⁷⁾. A pesar de que se produce un aumento de la presión sanguínea no por ello aumentan los eventos cardiovasculares graves ⁽¹⁸⁾.

Los efectos cardiovasculares como cardiotoxicidad, taquicardia o hipertensión relacionados con el MTF parecen estar relacionados con el receptor de Serotonina 5HT-2B in vitro ⁽⁸⁾. Además parece que el MTF se une también como agonista del receptor 5-HT 1A, hecho que le relaciona con la hipertensión pulmonar. Sumado a esto, también se puede producir una falta de aliento y un latido irregular ⁽¹⁹⁾.

En el caso de la ATX, también se produce un aumento de los valores de presión sanguínea más acusados que con el MTF ⁽²⁰⁾.

Teniendo en cuenta esos efectos, ante el inicio de un tratamiento farmacológico siempre se revisará si hay problemas cardiacos previos y se analizará periódicamente si se produce un crecimiento correcto ⁽²¹⁾.

Al margen del ámbito fisiológico, el uso de estos fármacos puede estar relacionado con problemas de humor y de comportamiento como por ejemplo inquietud, alucinaciones, e incluso tics motores ⁽¹⁹⁾.

El uso de manera crónica de MTF podría estar relacionado con problemas reproductivos como disminución de los niveles de testosterona, una libido baja e incluso un tamaño testicular inferior a lo normal ⁽¹⁹⁾.

Por último puede existir una relación entre la obesidad y el TDAH. Por un lado las personas con comportamientos impulsivos pueden comer de manera compulsiva y además ambos trastornos pueden tener un origen psicopatológico común ⁽²²⁾.

La utilización de estos fármacos se encuentra en aumento, sin embargo no existen suficientes estudios a largo plazo para determinar las consecuencias ⁽¹⁹⁾. En la Tabla 3 se muestran las principales reacciones adversas y su frecuencia que se producen tras la administración de MTF y ATX.

Tabla 3: Principales reacciones adversas tanto del MTF como de la ATX , en niños y adolescentes. ⁽⁹⁾

Sistema / Órgano afectado	Reacción adversa	MTF	ATX
		Frecuencia	
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	Disminución del apetito, Reducción moderada del peso y altura	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefaleas	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio, Nerviosismo	Muy frecuente	frecuente
	Anorexia, Agresividad, Ansiedad, Depresión, Irritabilidad, Comportamiento anormal, Cambios de humor, Tics nerviosos	Frecuente	Frecuente

Trastornos cardíacos	Arritmia, Taquicardia, palpitaciones	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior, Diarreas, Náuseas, Malestar abdominal, Vómito, boca seca	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuente	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos, Dolor Orofaringeo	Frecuente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Picor, Erupción, Urticaria	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente	
Trastornos generales, y en el lugar de la administración	Fatiga, Pirexia, Retraso en el crecimiento durante uso prolongado en niños	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias	Cambios en la presión sanguínea, y en el ritmo cardíaco, Disminución peso.	Frecuente	Muy frecuente

Baremo: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), en blanco no hay datos.

4.9. NUEVAS INVESTIGACIONES

Debido a los efectos secundarios y a la necesidad de cubrir nuevas alternativas, en la actualidad las investigaciones se centran fundamentalmente en:

- **Sistema Serotoninérgico:** en estudios en ratas expuestas a MTF antes de la edad adulta, éstas han mostrado problemas de comportamiento en la edad adulta, siendo este comportamiento normalizado mediante la administración de fluoxetina un IRNS.

Por otro lado los niveles de Serotonina bajos están relacionados con el comportamiento hiperactivo e impulsivo. La serotonina tiene un papel importante en el desarrollo neurológico. El neurotransmisor es sintetizado en los núcleos del rafe pero no exclusivamente, pues durante la gestación también se sintetiza una pequeña cantidad en la placenta, hecho que parece ser relevante en relación a factores genéticos, factores del ambiente y su efecto en la maduración cerebral. Por ello se utilizan los INRS y los antidepresivos tricíclicos como segunda línea de tratamiento⁽⁴⁾.

- **Mazindol:** se trata de un derivado imidazóisoindólico, no es un derivado anfetamínico ni tampoco se metaboliza como tal, sin embargo bloquea la recaptación de los neurotransmisores mayormente implicados en el TDAH NA y DA. Se encuentra en la actualidad en estudios en Fase II, y los resultados son

esperanzadores como una alternativa al uso de del MTF o de la ATX. Con una administración de 1 mg por día y durante 7 días , se han obtenido resultados positivos sobre todos los síntomas del TDAH . Es por tanto necesario continuar con las investigaciones en ensayos clínicos con un muestra mayor de población (¹⁷).

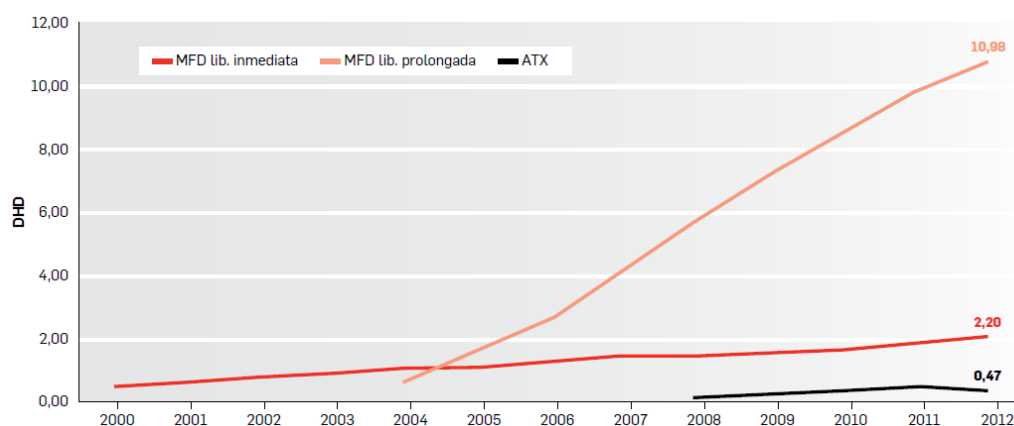
- **Vía glutamatérgica y gabaérgica:** es sabido que ambos neurotransmisores NT regulan las funciones cerebrales, el glutamato es un NT excitador mientras que el GABA es un NT inhibidor. Parece que una regulación a la baja del GABA y por consiguiente unos niveles altos de glutamato podrían estar relaciones con el TDAH. Sería interesante estudiar fármacos que actúen en estas vías como posibles candidatos a ser una alternativa a los fármacos actuales (²³).

4.10. DISCREPANCIAS EN LA COMUNIDAD CIENTÍFICA

A pesar de las muchas cuestiones desarrolladas anteriormente en cuanto al diagnóstico y tratamiento, no toda la comunidad científica está de acuerdo al respecto.

- En primer lugar hay muchos expertos que consideran que el diagnóstico no tiene ninguna base biológica, asimismo intentar hacer patológicos comportamientos infantiles que en sí mismos no lo serían (²⁴).
- Se trata de diagnosticar y medicar problemas que los padres tienen con los niños. El TDAH supone una solución para padres, profesores y clínicos.
- Si el tratamiento funciona es porque, la enfermedad se diagnostica mediante fármacos que pueden regular dicho comportamiento (²⁵).
- Por ejemplo nos encontramos una relación entre el diagnóstico de TDAH y el mes de nacimiento del niño, de manera que, en niños más inmaduros la probabilidad de diagnóstico aumenta (²⁶).
- Además se pone en cuestión, cómo es posible, que se produzca un incremento directamente proporcional entre el número de diagnósticos y la administración de una nueva forma farmacéutica de liberación controlada (²⁶).

Figura 1: evolución DHD de fármacos para el TDAH en España, en la población entre 5 y 19 años



MFD=Metilfenidato; ATX=Atomoxetina. DHD=Dosis Diarias Definidas (DDD) por 1000 habitantes y día. DDD MFD=30mg; DDD ATX=80mg. Datos facilitados por la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Población obtenida del padrón municipal de cada año.

-Otro dato que se pone en duda es la incertidumbre en el diagnóstico mediante pruebas de neuroimagen dado que en la mayoría de los casos se hicieron en niños que ya estaban siendo medicados, por lo que la presencia de los fármacos también podría influir en esos cambios de tamaño en determinadas áreas del cerebro ⁽²⁶⁾.

5. CONCLUSIONES

El TDAH se trata de un trastorno con un curso crónico cuya etiología se desconoce, que afecta a un porcentaje elevado de niños y adolescentes y para los que no existe un tratamiento claramente eficaz. El tratamiento más efectivo es el tratamiento combinado en el que coexiste un entrenamiento psicosocial de padres y niños junto a el tratamiento farmacológico, que en la mayoría de los casos será con MTF. Es importante resaltar que los tratamientos no farmacológicos han de ser investigados en mayor profundidad, en especial en la terapia conductual. En cuanto a la medicación, es importante tener en cuenta que los fármacos estimulantes pueden tener repercusiones a nivel cardiovascular así como en el desarrollo osteomuscular del niño, por lo que ante un inicio de tratamiento farmacológico serán revisados de manera exhaustiva los valores de presión sanguínea, se hará un ECG y se harán revisiones del crecimiento de los niños que estén siendo medicados. No existen demasiados estudios a largo plazo sobre la eficacia y posibles efectos adversos, por lo que el tratamiento farmacológico debe ser utilizado cuando otras líneas hayan fracasado.

En cuanto a líneas futuras, se están estudiando otras dianas terapéuticas, entre ellas la molécula mazindol, que se encuentra en la actualidad en estudios en fase II, la cual podría ser una alternativa futura a los estimulantes actuales.

Dado que cada vez más niños están siendo medicados, es de vital importancia que se hagan estudios más rigurosos sobre la administración de los fármacos, así como de los posibles efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo. Por otra parte, resulta necesario establecer protocolos de intervención psicoeducativa claros y eficaces como guía para padres y profesores.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, Paykina N, *et al.* The preschool attention-deficit/hyperactivity disorder treatment Study (PATS) 6-Year Follow-Up. *J -Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 52 (3): 264-278, 2013.
2. Catalá-López F, Peiró S, Ridao M, Sanfélix-Gimeno G, *et al.* Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*, 12:168, 2012.
3. Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, *et al.* Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS ONE* 10(2):e0116407 .doi:10.1371/journal.pone.0116407, 2015.
4. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochemistry International* 2015. doi: 10.1016/j.neuint.2015.02.001, 2015.
5. Mulas F, Gandía R, Roca P, *Et al.* Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos. *Rev Neurol* ; 54 (Supl 3): S41-S53, 2012
6. Somkuwar SS, Kantak KM, Dwoskin LP. Effect of methylphenidate treatment during adolescence on norepinephrine transporter in orbitofrontal cortex in a rat model of attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci Methods.* doi:.org/10.1016/j.jneumeth.2015.02.002
7. Rabito-Alcón MF, Correas-Laufer J. Treatment guidelines for attention deficit and hyperactivity disorder: a critical review. *Actas Esp Psiquiatr* 42(6):315-324, 2014.
8. Trenque T, Herlem E, Taam MA, Drame M. Methylphenidate off-label use and safety. *Springerplus* ,3:286, 2014.

9. Palomino MD. Implicación Farmacéutica en la dispensación de Atomoxetina y Metilfenidato. Tesis doctoral, Universidad de Sevilla, 2013.
10. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. Ed. American Psychiatric Pub, 2013.
11. Karalunas SL, Fair D, Musser ED, Aykes K, *et al.* Subtyping attention-deficit/hyperactivity disorder using temperament dimensions: toward biologically based nosologic criteria. *JAMA Psychiatry.* 71(9): 1015-1024, 2014.
12. Currie J, Stabile M, Jones LE. Do stimulant medications improve educational and behavioral outcomes for Children with ADHD? NBER Working Papers 19105, 2013.
13. Charach A , Carson P, Fox S, Ali MU,*et al.* Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a comparative effectiveness review. *Pediatrics.* 131(5): e1584-e1603, 2013.
14. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Metilfenidato, 2013.
15. Nagashima M, Monden Y, Dan I , Dan H, *et al.* Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: A fNIRS study. *Neuroimagen: Clinical* 6:192-201, 2014.
16. Garg J, Arun P, Chavan BS. Comparative short term efficacy and tolerability of methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder, *Indian Pediatr* 51:550-554 ,2014.
17. Knofal E, Zhao W, Laouénan C, Lecendreux M, *et al.* Pilot Phase II study of mazindol in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Drug Des Devel The* Vol 8: 2321-2332, 2014.
18. Guertin J, LeLorier J, Durand M, Gow R, *et al.* Impact of a restrictive drug access program on the risk of cardiovascular encounters in children exposed to ADHD medications..*J Popul Ther Clin Pharmacol* Vol 21(3):e357-e369, 2014.
19. Ramasamy R, Dadhich P, Dhingra P, Lipshultz L. Case report: Testicular failure possibly associated with chronic use of methylphenidate. v1:ref status:indexed,f1000 Research , 3:207 (doi: 10.12688/f1000research.5163.1),2014.
20. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Atomoxetina (Strattera) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca: nuevas recomendaciones. 2011.

21. FDA- Center for drug Evaluation and Research- NDA 21-411. 2003.
22. Raziel A, Sakran N, Goitein D. Abstract, The relationship between attention deficit hyperactivity disorders (ADHD) and obesity. Harefuah, 153(9): 541-5,557, 2104.
23. Purkayastha P, Malapati A, Yogeesevari P, Sriram D. Abstrac., A review on GABA/Glutamate pathway for therapeutic intervention of ASD and ADHD. Curr Med Chem, 2015.
24. Infocop Online. Los intereses que hay detrás del diagnóstico del TDAH-Entrevista a Marino Pérez Álvarez. 2014. Disponible: www.Infocop.es/view_article.asp?id=5324.
25. Infocop Online. La invención de los trastornos mentales" siembra la polémica 2007. Disponible: www.Infocop.es/view_article.asp?Id=1673.
26. Saiz fernández LC. Atentos al déficit de atención (TDAH) Entre la naturaleza incierta y la prescripción hiperactiva. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 21 (5): 1-20, 2013.