

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH

Dr. Rafael Camino

AUTORES:

Dres Rafael Camino León, Eduardo López-Laso y Ana Collantes Herrera.

Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH

El tratamiento óptimo del TDAH requiere una estrategia multidisciplinaria de modo que la administración de fármacos forme parte de un programa que integre diversos tratamientos diseñados a partir de una evaluación global del paciente, de un diagnóstico diferencial riguroso y de la valoración del ambiente familiar y escolar (1). No todos los niños con TDAH precisarán tratamiento farmacológico; inicialmente estaría indicado en los casos en que el trastorno repercute negativamente en el aprendizaje escolar, en las relaciones sociales o en la conducta, si bien en la práctica esto ocurre en casi todos los niños que consultan al neuropediatra (2-5).

Los estimulantes son los fármacos con los que se cuenta mayor experiencia, que ofrecen efectos colaterales menos severos, menos tolerancia con el paso del tiempo y efecto más específico sobre los síntomas del TDAH (6-8). En nuestro medio el metilfenidato (MFD) es con mucho el más utilizado. Otros fármacos, de segunda elección en el tratamiento del TDAH, son los antidepresivos y los neurolépticos, que están indicados en los niños en los que los estimulantes no son eficaces o cuando los efectos secundarios no disminuyen al reducir la dosis (9-12).

1. ESTIMULANTES

Son los fármacos más eficaces y que más se prescriben para el tratamiento del TDAH, siendo el tratamiento de primera elección de los niños hiperactivos (2, 3). En algunos países, fundamentalmente Estados Unidos se utilizan de forma habitual, y para muchos autores excesivamente (6,13). Por el contrario, en otros muchos países (p. ej., Francia) su uso es prácticamente nulo y además está limitado legalmente, al ser considerados como estupefacientes. En España su uso parece ir en aumento, aunque no tenemos estudios que lo cuantifiquen (7, 10).

En la práctica clínica los más utilizados son el MFD, las anfetaminas y la pemolina, que tienen una eficacia muy similar. Se han realizado 7 ensayos controlados en adolescentes, 150 ensayos en niños de edad escolar y 5 en edad preescolar, lo que supone un total de 5899 pacientes y han mostrado que los estimulantes producen mejorías conductuales y cognitivas en el 65-75% de los pacientes, frente al 5-30% que se produjeron con el placebo (5).

Dentro de los casos que responden favorablemente, el espectro de respuestas varía desde mejoras discretas hasta prácticas normalizaciones en actividad, atención y rendimiento pedagógico. Algunos estudios apuntan a una mejor respuesta de los casos más severos o con clara hipoatención e hiperactividad que de aquellos en los que sólo hay una afectación de la atención. Los efectos sobre la actividad motora son cualitativos más que cuantitativos, pues mejoran el control y la coordinación, siendo el efecto más evidente durante las actividades pedagógicas estructuradas, comparadas con el recreo, la comida o las clases de educación física (14). Los estimulantes tienen efectos positivos en otras esferas, como se recoge en la tabla I.

TABLA 1. Efectos terapéuticos de los estimulantes

- ♦ **CONDUCTUALES**
 - Disminución de la puntuación en las escalas de hiperactividad.
 - Mejoría en las conductas agresivas, impulsivas y desobediencia en casa y escuela.
 - Disminución de las conductas perturbadoras e inquietud entre tareas.
- ♦ **EFFECTOS COGNITIVOS**
 - Mejoría en la atención
 - Aumento del nivel de autocontrol y autoregulación
 - Mejoría en la resolución de problemas y procesamiento de la información
- ♦ **EFFECTOS ACADÉMICOS**
 - Mejoría en la eficacia y rendimiento académico
 - Sin efecto directo sobre el aprendizaje
- ♦ **EFFECTOS SOBRE HABILIDADES SOCIALES**
 - Mejoría en las interacciones 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, con mejoría en la comunicación

El MFD de acción corta (Rubifén, comprimidos de 5, 10 y 20 mg) es el fármaco más utilizado en nuestro medio y se considera de primera elección. Actúa facilitando la síntesis y liberación de noradrenalina y dopamina e inhibiendo la monoaminooxidasa (14). Se absorbe rápidamente por vía oral, comienza a actuar a los 20-30 minutos de la toma y mantiene el efecto durante 3-4 horas. La dosis recomendada es de 0,3 a 0,6 mg/Kg/día en dos tomas; la dosis inferior suele mejorar sobre todo el déficit atencional; para los problemas de conducta e interacción social suelen requerir dosis algo mayores, del orden de 1 mg/Kg/día. En la práctica solemos comenzar con dosis bajas, 5 mg por la mañana, y aumentamos 5 mg cada 3-7 días hasta lograr la dosis eficaz, que suele estar entre 20 y 30 mg al día. Se recomienda no superar los 60 mg/día. La dosis diaria total se reparte en dos tomas, desayuno y almuerzo, evitando darlo más tarde de las 16 horas para evitar la aparición de insomnio (15). La eficacia clínica se manifiesta en 8-10 días. Una vez establecida la dosis óptima se mantendrá con revisiones mensuales, que incluyan TA, FC, peso, talla, valoración de los cambios en los síntomas principales y vigilar la posible presencia de efectos secundarios (9).

La medicación suele suspenderse los fines de semana (uno o dos días) y en vacaciones, para evitar los efectos secundarios a largo plazo, si bien no hay un acuerdo unánime sobre la conveniencia de este descanso medicamentoso; será preciso individualizar la decisión, en base a las características de cada caso y al sentimiento de la familia respecto a medicar a su hijo. La duración del tratamiento no se puede prever, dependerá del paciente, pero con frecuencia será preciso mantenerlo hasta la adolescencia. Una vez al año se debe plantear retirar la medicación para poder evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, aunque hay casos en los que la evidencia de empeoramiento durante los descansos de fin de semana o de verano hace innecesaria el tanteo de retirada (2, 5, 9).

Para evitar los diferentes problemas que plantea el uso del MFD (varias tomas, efecto rebote), en los últimos años han aparecido nuevos preparados de metilfenidato de liberación lenta, en los que se ha modificado sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, de forma que se prolonga la duración del efecto terapéutico. Entre estas formulaciones de liberación lenta destacan el Ritalin SR (primera formulación que se realizó) y el Ritalin LA (18) no disponibles en nuestro país y el MFD OROS (Concerta), recientemente comercializada en España.

El Concerta, gracias a la tecnología OROS, mecanismo de liberación por gradiente osmótico, prolonga su acción durante 12 horas, con unos niveles hemáticos regulares, sin picos elevados del fármaco. Con ello se puede administrar una sola dosis matutina, antes de ir al colegio, evitando así olvidos de la medicación. También se evitan los efectos rebote, además de prolongar la acción durante las horas que el niño está en casa. Se presenta en cápsulas de 18, 36 y 54 mg, que equivalen a 15, 30 y 45 mg respectivamente del MFD de acción corta(16, 17).

Cuando un paciente no responde al uso del MFD, en el 70% de los casos responden a otro fármaco estimulante. Las anfetaminas tienen un mecanismo de acción y una eficacia parecida a la del MFD. Se utilizan a la mitad de dosis que éste y sus efectos secundarios más comunes son la anorexia, el insomnio y un ligero aumento de la TA. En USA se utilizan formas de acción retardada, como la mezcla de 4 sales de anfetaminas (Adderall) o dexedrina retardada (Dexedrine Spansule). En España estas formas retardadas no están comercializadas y las clásicas (Centramina, Simpatina) han sido retiradas, por lo que actualmente no disponemos de esta opción de tratamiento (9, 19).

La pemolina es el tercer estimulante más utilizado en USA y el de segunda elección en nuestro país, donde se comercializa asociado a complejos vitamínicos (Dynamín). Su acción terapéutica tarda más tiempo en aparecer que la de los dos anteriores (entre una y cuatro semanas) y es menos anorexígena que ellos. Se utiliza a dosis de 50 mg en una sola toma matinal. Como efectos secundarios produce irritabilidad, insomnio y a veces alteración de la función hepática, por lo que se recomienda controlar las transaminasas cada seis meses (20).

El modafinilo (Modiodal) es un estimulante de vida media larga indicado en la narcolepsia, que está siendo estudiado en el tratamiento de niños y adultos con TDAH. Puede ser especialmente útil cuando la anorexia limita el uso de otros estimulantes. La cafeína es otro estimulante y en algunos niños puede mejorar la atención y se puede utilizar si ellos no rechazan tomar café para desayunar (7).

Los efectos adversos de los estimulantes van a depender de la dosis y habitualmente son transitorios y de corta duración, desapareciendo la mayoría con el tiempo o disminuyendo la dosis. Los más frecuentes del MFD son la anorexia y el insomnio de conciliación (21). Otros efectos secundarios son el retraso en el crecimiento, el cual suele ser proporcional a la dosis diaria y a la duración total del tratamiento (22); tics, anorexia, pérdida de peso, taquicardia y ligero aumento de la TA. Estos fármacos no crean ni tolerancia ni adicción (9, 14). En la tabla 2 reflejamos los principales efectos adversos de los psicoestimulantes.

2. ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos pueden utilizarse como fármacos de segunda elección cuando fracasan los estimulantes o aparecen efectos indeseables con ellos (2, 3). Pueden ser de primera

elección en los casos en que queramos controlar la ansiedad o depresión que puede acompañar al TDAH así como cuando se asocian tics o enuresis (6, 9, 11).

Tabla 2. Efectos adversos de los estimulantes

♦ Comunes

- *Inapetencia*: es el más frecuente, observándose hasta en el 80%. Es por el efecto sobre el centro del hambre hipotalámico. Más notable a mayor dosis. Mejora al dar la medicación con o después de las comidas.
- *Pérdida de peso*: suele ceder pronto y se ve hasta en el 15%.
- *Retraso en la aparición del sueño*: de intensidad variable, se observa hasta en el 52-68% de los casos, siendo en la mayoría muy discreto. Se puede mitigar con el uso de antihistamínicos hipnóticos.
- *Molestias abdominales*: más frecuentes al comienzo del tratamiento y a dosis altas. Pueden ceder con antiácidos o con el uso de formas de absorción lenta.
- *Cefaleas*: en el 21-35%, de intensidad y duración variable según los casos, pero no suele obligar a retirar el fármaco.
- *Mareos*: en el 30%, siendo más frecuente a dosis mayores de 0,6 mg/Kg/día.
- *Taquicardia e hipertensión*: en la mayoría de los casos no tiene repercusión clínica.
- *Rebote de la conducta*: es una reaparición brusca, a veces de intensidad severa, de los síntomas comportamentales (irritabilidad, desobediencia, hiperactividad) que han estado mitigados por el estimulante. Ocurre a las 4-5 horas de la última dosis y se puede mitigar añadiendo una dosis pequeña (5 mg) a las 4 - 5 de la tarde.

♦ Poco frecuentes

- *Hiperactividad y aislamiento*
- *Excitación psicomotriz/inquietud*
- *Malhumor/tristeza*: habitualmente con dosis alta y más frecuente en niños con alteraciones estructurales cerebrales.
- *Aislamiento social*
- *Tics/diskinesias*: los estimulantes per se no provocan tics pero favorecen su aparición en niños predispuestos o la exacerbación en los que ya tenían. Sólo se observa en un 1% de los casos.
- *Desaceleración de la velocidad de crecimiento*: depende de la dosis y es un efecto poco llamativo. Puede deberse a la disminución de la ingesta por el efecto anorexígeno de los estimulantes. Al retirarlos se recupera el crecimiento perdido.
- *Toxicidad hepática* (sólo con pemolina): en el 3%. Generalmente reversible, aguda y leve, aunque se han descrito algunos casos de fallecimientos. Aunque se recomienda control de enzimas previo y durante el tratamiento, rara vez es útil para prevenirlo, dada la rápida aparición de ésta.

♦ Sobremedicación/efectos tóxicos

- Irritabilidad
- Exceso de concentración
- Aspecto aturdido, fatiga y psicosis

Su efecto radica en disminuir la recaptación de NA y de serotonina, potenciando su acción y bloqueando los receptores muscarínicos e histamínicos (14). Producen mejoría en el 70% de los niños con TDAH, siendo mayor en la conducta que en la atención. Fundamentalmente mejoran el humor, la impulsividad y la tolerancia a la frustración (23). Con respecto al MFD tienen la ventaja de su vida media más larga.

Los efectos secundarios incluyen boca seca, estreñimiento, adormecimiento, cefalea e insomnio. Ocasionalmente producen arritmias cardíacas y se han señalado varios casos de muerte súbita, con la ingesta de la desimipramina (14). Los más utilizados hasta ahora han sido los antidepresivos tricíclicos, pero en los últimos años están siendo desplazados por los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Por el contrario, los IMAO se han utilizado muy poco para el TDAH.

- a. **Antidepresivos tricíclicos:** la imipramina (Tofranil grageas de 10, 25 y 50 mg) es el más estudiado produciendo una mejoría del estado de ánimo y disminución de la hiperactividad con dosis menores a las requeridas para tratar la depresión. La mejoría de la atención es menos evidente y en algunos casos puede darse sedación. Se comienza a 0,5 mg/Kg/día o 10 mg en desayuno y cena, y se sube lentamente hasta llegar a la dosis eficaz, repartida en dos dosis, sin superar los 2,5 mg/Kg/día o 100 mg/día. En ocasiones se han utilizado la desipramina, clomipramina y la Amitriptilina. Es importante realizar un ECG antes y durante el tratamiento (6, 11, 14).
- b. **Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina:** se han empleado también con éxito en los niños, pero los estudios todavía son escasos. La eficacia es menor que con el MFD, mejorando el 60% de los pacientes y con muy buena tolerancia. La máxima experiencia actual es con la fluoxetina (Prozac), a dosis de 20 mg al día (24).
- c. **Bupropión (Zyntabac):** se ha utilizado a 100 - 250 mg/día en niños con hiperactividad y trastorno de conducta importante, con buenos resultados, sobre todo en adolescentes y adultos. Tiene un efecto indirecto como agonista de la dopamina con efecto noradrenérgico. En España está comercializado en comprimidos de 150 mg como tratamiento del abuso de nicotina en fumadores. Debido a su efecto dopaminérgico puede producir disminución del peso e insomnio, por lo que se recomienda dar la última dosis por la tarde (antes de las 17.00 h) pero no antes de acostarse (25).
- d. **Atomoxetina:** es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, recientemente comercializado en USA con el nombre de Stratera, que está mostrando muy buenos resultados en niños con TDAH, con mejorías hasta en el 75%. Tiene muy buena tolerancia, aunque al igual que el MFD se asocia a pérdida de peso (media de 0,6 kg). A diferencia de éste produce menos insomnio y no afecta a niños con tics. No tiene efectos perjudiciales sobre la función hepática ni la conducción cardíaca. Por todo ello puede llegar a ser el fármaco de elección en el TDAH con comorbilidad con el síndrome de Tourette, con el trastorno de ansiedad y con depresión (26-28).

3. NEUROLÉPTICOS

Pueden tener su lugar cuando fracasan los anteriores fármacos o en los casos en que el TDAH se asocia a trastornos de conducta. También se han utilizado con buenos resultados en niños con trastornos asociados, como retraso mental, autismo y tics. De los preparados clásicos el más utilizado ha sido el haloperidol, así como la tioridacina, clorpromacina y las benzamidas (sulpiride y tiapride), pero en los últimos años están siendo desplazados por los nuevos neurolépticos (risperidona, olanzapina) que tiene mejor tolerancia y ha mostrado efectividad en el 50% de los niños con TDAH y trastornos del comportamiento, mejorando la relación social, la inquietud, la atención y la conducta desafiante (6, 9, 10, 11, 14).

4. OTROS MEDICAMENTOS

- a. **Clonidina** (Catapresam comprimidos de 0,15 mg): es un agonista alfaadrenérgico que se utiliza habitualmente como antihipertensivo y también en casos de tics. Puede usarse en el TDAH cuando los estimulantes no funcionan o cuando están contraindicados, con una mejoría en el 50% de los niños. Su máxima indicación sería en los niños con tics asociados (3, 5, 6, 9). En ocasiones por su efecto sedante provocan somnolencia importante y se han publicado 4 casos de muerte inexplicable, al asociarlo con MFD (29).
- b. **Antiepilépticos:** en ocasiones la carbamazepina y el valproato se han utilizado para el tratamiento de estos niños, sobre todo cuando se asocia agresividad y en los últimos años se han publicado mejorías, sobre todo en la impulsividad, con nuevos fármacos antiepilépticos, como la gabapentina y el topiramato, por lo que constituyen una opción terapéutica cuando fracasan otros fármacos (30).
- c. **Ansiolíticos:** En algunos casos de TDAH con ansiedad se han utilizado con éxito las benzodiazepinas y la buspirona (Buspar) (31) , pero en muchas ocasiones causan un estado de agitación o de excitación paradójica, por lo que de entrada se desaconseja su uso (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement and Subcommittee on ADHD. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with ADHD. Pediatrics 2000; 105:1158-70.
2. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attentiondeficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2001; 108:1033-44.
3. Dulcan M. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36 (Suppl 10): S85-121.
4. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for ADHD. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:1073-86.

5. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(Suppl.): 26S-49S.
6. Tuchman RF. Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2001; 33: 210-15.
7. Herranz JL, Argumosa A. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Bol Pediatr* 200; 40: 88-92.
8. Mulas Delgado F, Morant Gimeno A, Roselló Miranda B. Retraso mental. Trastornos del aprendizaje. Síndrome de déficit de atención con hiperactividad. *Neurología pediátrica*. Madrid: Ergón; 2000. p. 347-72.
9. Miller K, Castellanos F. Attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Rev* 1998; 19: 373-84.
10. Soutullo Esperón C. Diagnóstico y tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Med Clin* 2003; 120: 222-26.
11. Silver LB. Alternative (nonstimulant) medications in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children . *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 965-75.
12. Cyr M, Brown CS. Current drug therapy recommendations for the treatment of attention déficit hyperactivity disorder. *Drugs* 1998; 56:215-23.
13. Jensen PS, Kettle L, Roper MT, Sloan MT, Dulcan MK, Hoven C, et al. Are stimulants overprescribed? Treatment of ADHD in four US communities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 797-804.
14. Rodríguez-Ramos P. Estimulantes. In Mardomingo MJ, Rodríguez P, Velasco A, eds. *Psicofarmacología del niño y del adolescente*. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 189-235.
15. Adesman AR, Morgan AM. Management of stimulant medications in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 945-63.
16. Grcevich S, Rowane WA, Marcellino B, SullivanHurst S. Retrospective comparison of Adderall and methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11: 35-41.
17. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrissey SM, et al. Onceaday Concerta methylphenidate versus threetimesdaily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001; 107: 105.
18. Keating GM, McClellan K, Jarvis B. Methyphenidate (OROS® Formulation). *CNS Drugs* 2001; 15: 495-500.
19. Biederman J, Quinn D, Weiss M, Markabi S, Weidenman M, Edson K, Karlsson G, Pohlmann H, Wigal S. Efficacy and Safety of Ritalin((R)) LA trade mark, a New, Once

- Daily, Extended-Release Dosage Form of Methylphenidate, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Paediatr Drugs*. 2003; 5: 833-41.
20. Safer DJ, Zito JM, Gardner JF. Pemoline hepatotoxicity and postmarketing surveillance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:622-29.
 21. Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997; 100: 662-66.
 22. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1998; 102: 501-06.
 23. Popper CW. Antidepressants in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 14): S14-29;
 24. Barrickman L, Noyes R, Kuperman S, et al. Treatment of ADHD with fluoxetine: a preliminary trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30:762-67.
 25. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1314-21.
 26. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:776-84.
 27. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J, et al. An openlabel, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:251-65.
 28. Simpson D, Perry CM. Atomoxetine. *Paediatr Drugs*. 2003; 5: 407-15;
 29. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1551-9.
 30. Hamrin V, Bailey K. Gabapentin and methylphenidate treatment of a preadolescent with attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11: 301-09.
 31. Malhotra S, Santosh PJ. An open clinical trial of buspirone in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 364-71.