

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y PSICOESTIMULANTES

La investigación en TDAH – por varias décadas – se ha orientado a lograr la mejoría de sus síntomas centrales. Sin embargo, desde hace algunos años, se ha dirigido a desarrollar estrategias para mejorar el funcionamiento académico global y específico, en los dominios sociales, y otros aspectos que impactan la vida de los niños y su entorno. Con esto, se busca no sólo controlar sino mejorar los síntomas hasta la remisión, pese a lo cual no existen a la fecha estudios estandarizados que establezcan con claridad el concepto de remisión en niños con TDAH.

Si bien, la terapéutica del TDAH depende de un abordaje multidisciplinario que incluye temáticas conductuales, académicas, sociales, familiares y de autoestima; el eje central del tratamiento es el farmacológico - donde los psicoestimulantes - son el grupo más estudiado, efectivo y seguro^(91,92).

No en vano, la prescripción de éstos se ha incrementado en los últimos 20 años, y desde 1971 en adelante su uso en DDAH se ha duplicado cada 4 a 7 años: “de 1.7% en escolares durante la década de los 80’, a aproximadamente 4% durante los años 90”^(93,94).

Tanto la alta prescripción actual como el notable incremento observado en los últimos años puede deberse a varios factores⁽⁹⁴⁾.

- 1.-La alta prevalencia del TDAH en la población infanto-juvenil (± 5 a 7%);
- 2.-Un mayor reconocimiento del TDAH por parte del clínico con una precoz y mejor derivación al especialista;
- 3.-Un mejor reconocimiento del déficit atencional de predominio inatentivo como parte del síndrome;
- 4.-El reconocer que el TDAH es una entidad no exclusiva de los niños sino propia del adulto;
- 5.-La confianza en la farmacoterapia dado la rápida y dramática mejoría del paciente, la alta efectividad, el buen perfil de seguridad y el escaso número de efectos secundarios que se observa con los psicoestimulantes;
- 6.-La “menor” tolerancia del medio a los síntomas y el aumento de la jornada escolar cada vez más exigente y demandante; y
- 7.-El buen control sobre los aspectos conductuales asociados (desmotivación, impulsividad sin dificultad atencional, agresividad, etc.).

El efecto positivo no se restringe a los síntomas del TDAH sino abarca a la autoestima, los procesos cognitivos, la adaptación social y familiar. Al respecto, la mayoría de los estudios con psicoestimulantes centran sus efectos clínicos en tres áreas diferentes⁽⁹⁴⁾.

- 1.-Síntomas centrales del trastorno como la atención, la hiperactividad y el control de los impulsos;
- 2.-Aprendizaje y rendimiento en actividades académicas, con mejoría en el área cognitiva, alerta, vigilancia, tiempo de reacción, memoria a corto plazo, aprendizaje de información verbal y no verbal, y con ello del rendimiento escolar. La respuesta frente al rendimiento cognitivo y conductual, al ser dosis dependiente requiere titular las dosis según respuesta / tolerancia;
- 3.-Relaciones interpersonales o estilos de relación. En este último aspecto, la medicación al producir cambios positivos en la conducta del niño, mejora su relación con el entorno familiar generándose un círculo virtuoso en que se potencian los aspectos sociales, afectivos y comportamentales.

García R (2003) ⁽⁹⁵⁾, cita el esquema categorial de Hunt como esquema de tratamiento, donde se postulan sub-grupos de pacientes con DAH de acuerdo al posible sustrato neurobiológico alterado y con la consiguiente corrección psicofarmacológica para esos sistemas alterados:

1.-Déficit en sistemas de procesamiento cognitivo [relacionado con hipoactividad del sistema dopaminérgico, núcleo accumbens, hipocampo y corteza prefrontal. Psicofármaco recomendado: psicoestimulantes.

2.-Sistema de arousal excesivo: relacionado con hiperactividad del sistema noradrenérgico, locus ceruleus, sistema reticular activante, antagonistas noradrenérgicos $\alpha - 2$ receptores. Psicofármacos recomendados: antidepresivos tricíclicos, noradrenérgicos.

3.-Alteración del sistema inhibición conductual: relacionado con disfunción del sistema serotoninérgico y dopaminérgico, corteza prefrontal, regiones subcorticales (núcleo caudado, tálamo). Psicofármacos recomendados: combinación psicoestimulantes con inhibición de recaptación de serotonina, venlafaxina, IMAO.

4.-Déficiente sistema de recompensa: relacionando con defectos en el sistema límbico, defectos en la corteza, área asociativa prefrontal, núcleo accumbens. Psicofármacos recomendados: psicoestimulantes con efecto dopaminérgico (anfetamina).

La respuesta a tratamiento estimulante tendría un éxito terapéutico cercano al 70 - 80%, mientras que a placebo fluctúa entre el 2 a 39%. La mayoría de los estudios de eficacia provienen de lo observado en educación básica y media (87% de ellos incluye niños con edades de 6 a 12 años) ⁽⁹⁶⁾; sin embargo, existe marcada evidencia de la utilidad de dichos fármacos a lo largo de la vida [incluyendo preescolares, adolescentes y adultos, respondiendo de mejor forma los niños con un DAH severo sin comorbilidad asociada ⁽⁹⁴⁾. Los estudios en preescolares son escasos, y su uso no se recomendaría en menores de 6-7 años por una mayor prevalencia de efectos secundarios y una menor eficacia terapéutica ⁽⁹⁶⁾. Pese a lo anterior, estudios clínicos respaldan su utilidad en el cumplimiento de tareas y actividades, y en mejorar la capacidad atencional ⁽⁹⁶⁾

El 25 a 35% de los niños, adolescentes y adultos con DAH no responden adecuadamente y si bien la razón no ha sido claramente establecida se postula que los “no – respondedores” serían un tipo particular de TDAH o podrían influir negativamente determinados patrones de comorbilidad ⁽⁹⁴⁾.

Tradicionalmente, estos medicamentos han incluido la dextroanfetamina, el metilfenidato y la pemolina de magnesio. Recientemente, moléculas más modernas, con mezclas de agentes (combinación de levo y dextroanfetamina), y medicamentos que incorporan sistemas de liberación innovadores de metilfenidato (en sus formulas de acción prolongada o bifásica) van haciendo cada vez más populares, seguros y efectivos el uso de los psicoestimulantes, desplazado a la pemolina a tercera línea de tratamiento no sólo por la demora en el logro de la acción terapéutica sino por los riesgos de toxicidad sobre la función hepática, cuya toxicidad puede ser potencialmente mortal ⁽⁵⁸⁾.

Pese al uso de la anfetamina, entre la década de los 50' y 60', hubo un reducido número de estudios ligados al tema, situación que tiende a revertir con el desarrollo del metilfenidato y la validación de escalas clínicas estandarizadas que avalan objetivamente la eficacia de estos fármacos en hiperactividad.

Actualmente, los psicoestimulantes más utilizados son metilfenidato (Ritalin), compuestos de anfetamina (Adderall), d-anfetamina (Dexedrine), y pemolina (Cylert); y si bien se han masificado en su uso, hay datos confiables que sugieren que el TDAH continúa siendo sub e insuficientemente tratado ⁽⁹⁴⁾.

En la tabla 14 se observan los efectos clínicos de los psicoestimulantes según diferentes áreas (conductual/motor, cognitivo y académico/escolar).

Tabla 14. Efectos clínicos de los psicoestimulantes.

| Efectos Clínicos de los Psicoestimulantes |
|--|
| <p>Efectos Conductuales y Motores</p> <p>Disminución en los puntajes en las subescalas de actividad Mejoría de las conductas agresivo/impulsivas y de desobediencia en diversos ambientes Reducción de las conductas perturbadoras y de la inquietud motora Reduce la agresividad física y verbal Puede reducir la agresividad encubierta (vandalismo, robos) Mejora la escritura</p> |
| <p>Efectos Cognitivos</p> <p>Mejoría de la capacidad atencional: vigilancia, atención sostenida (mantenida) y atención selectiva Aumento del nivel de autocontrol Mejora en el tiempo de respuesta o reacción Mejoría en las estrategias de resolución de problemas y en el procesamiento de la información Reduce la impulsividad Mejora la memoria a corto plazo</p> |
| <p>Efectos Académicos y en el Aula</p> <p>Mejoría en la eficacia y el rendimiento académico Mejora el trabajo relacionado con tareas que se realizan sentado Disminuye la conducta ajena a la tarea indicada Disminuyen las verbalizaciones inadecuadas Mejora el cumplimiento Mejora la relación con los compañeros y tiende a normalizarla</p> |
| <p>Efectos sobre las Habilidades Sociales</p> <p>Mejoría de las interacciones parento – filiales, como entre pares y profesorado Aumenta el trato cariñoso materno/paterno Disminuyen las críticas por parte de la madre/padre Aumentan los intercambios verbales, mejora la capacidad de dialogar Se potencian las interacciones familiares positivas Incremento en la capacidad de obedecer y cumplir con requerimientos Modulación en la intensidad de las respuestas conductuales, mejora en la comunicación y disminución del número de interacciones negativas.</p> |

*Modificado de Cozza y cols. (2004)⁽⁵⁸⁾; y García y cols. (1998)⁽⁹⁶⁾.

Algunas consideraciones de la eficacia estimulante en adultos

No hay duda de la alta eficacia de los psicoestimulantes en población infanto – juvenil, sin embargo, los resultados en edades posteriores resultan prácticamente desconocidos. Al respecto, en décadas pasadas, y ante la escasa evidencia en adultos, la indicación del uso de psicoestimulantes consistió casi exclusivamente en extrapolar datos obtenidos en niños.

En 2002, Adler y Chua publican una revisión respecto los ensayos realizados entre 1976 y 2001 con estimulantes en adultos (N = 300), obteniendo tasas de respuesta menos consistentes a las reportadas en niños. Encuentran además que los estudios iniciales utilizan dosis bajas de estimulantes, situación que se corrige en estudios posteriores. De los 11 ensayos revisados, 6 fueron realizados con MFD (n=187), 5 de los cuales correspondieron a estudios doble-ciego, placebo controlados, entrecruzados y sólo 1 correspondió a un estudio abierto. Las tasas de respuesta variaron desde un 25% a 78% (esta última obtenida con dosis óptima de 1 mg/kg/día). Por su parte, dos ensayos con sales de anfetaminas muestran tasas de respuesta similar al MFD, hecho no corroborado para la pemolina⁽⁹⁷⁾.

Recientemente, la Asociación Británica de Psicofarmacología (BAP) ha recomendado que todos los tipos de anfetaminas, MFD y atomoxetina (ATX) son efectivos en DAH y su indicación deberá basarse más en recomendaciones según características farmacológicas y perfiles deseados que respecto a diferencias de eficacia⁽⁹⁸⁾.

Un reciente Meta-análisis publicado a fines del 2007 por el grupo de Oregon Health & Science University, Pórtland, USA, que evaluó medicaciones en adultos con TDAH encuentra que el MFD de liberación inmediata, sigue siendo el tratamiento de primera línea para el tratamiento de adultos con TDAH. En esta publicación, Las formas de corta acción de Metilfenidato y Anfetaminas, muestran mayores beneficios en la eficacia que las formas de acción prolongadas tanto de estimulantes como de Bupropion. Por otra parte, dichas diferencias de eficacia se mantienen cuando se evalúa la eficacia en comorbilidad con abuso de sustancias. No hubo diferencias en las tasas de discontinuación ajustadas por la duración del estudio, tampoco se detectaron diferencias respecto a los efectos colaterales entre las distintas medicaciones utilizadas para el TDAH (reducción de apetito, alteraciones del sueño) Por el escaso número de reportes de ansiedad como efecto adverso, no fue posible establecer diferencias entre las diferentes medicaciones. No se reportaron casos de muerte súbita en ninguno de los 2203 adultos incluidos en el análisis, y sólo se describieron 3 casos de discontinuación debido a evento cardiovascular serio (2 casos de taquicardia y 1 de hipertensión arterial), todos los casos ocurrieron en el estudio de Adderall XL[®] (Sales Mixtas de Anfetaminas de Acción Prolongada). No se encontraron tampoco mayores beneficios entre las formas de liberación prolongada de los estimulantes sobre las formas de corta acción respecto a las ventajas que son señaladas en la comercialización (menor riesgo de abuso y diversión, mejor adherencia y perfil de tolerabilidad superior). Se enfatiza además que un factor importante a evaluar, como es la efectividad no sólo sobre los síntomas del TDAH, sino sobre ajuste académico u ocupacional y sobre el funcionamiento social o la reducción de conductas de riesgo, es decir, “resultados sobre la vida real” no han sido consignados como investigación a largo plazo (p.ej., el estudio más prolongado fue de sólo 20 semanas con estimulantes de corta acción⁽⁹⁸⁾).

Farmacología general

El concepto “psicoestimulante” se acuña por la propiedad de estos fármacos de elevar el nivel de actividad, vigilancia o alerta del SNC (arousal). Como molécula, son similares a las aminas simpaticomiméticas como las catecolaminas noradrenalina y dopamina. Como grupo, - por su perfil lipofílico – tienden a una rápida y completa absorción a nivel gastrointestinal, aunque para el caso de la pemolina - su menor solubilidad lipídica y acuosa – hacen de su absorción un proceso más lento e incompleto⁽⁹⁴⁾.

Si bien existen preparaciones de corta, intermedia y larga duración, el inicio de la acción tanto para dextroanfetamina como metilfenidato es de 20 a 60 minutos post administración oral, manteniéndose la actividad terapéutica durante 3 a 6 horas para las preparaciones convencionales. Por su corta vida media, los estimulantes de acción corta [de liberación inmediata] (metilfenidato y dextroanfetamina) se administran en intervalos de 4 a 6 horas, con dosis totales diarias que oscilan entre 0.3 a 2.0 mg/kg (para dextroanfetamina: 0.3 a 1.0 mg/kg)⁽⁹⁶⁾.

En la tabla 15 se observan la vida media sérica y conductual de los estimulantes más comúnmente utilizados en TDAH. En la tabla 16 se observan aspectos farmacocinéticas del metilfenidato, dextroanfetamina y pemolina.

Tabla 15. Tipo y Preparaciones de Psicoestimulantes y Vida Media Sérica – Conductual.

| Medicación | Dosis y Preparación | | Vida Media | | Rango dosis / día |
|--|---------------------|----------------------------------|------------|------------|-------------------|
| | Corta - acción | Larga – acción | Sérica | Conductual | |
| D,L anfetamina (Adderall, Benzedrina, Biphetamine) | 5 mg | 10, 15, 20, 30 mgs (Adderall) | 12 – 20 | 3 – 6 | 0.1 – 1.5 mg/kg |
| D-anfetamina (Dexedrina) | 5 mg | 5, 10,15 mg | 12 – 20 | 2 – 6 | 0.1 – 1.5 mg/kg |
| Metilfenidato (Ritalin) | 5, 10, 20 | 10, 20 mg (liberación sostenida) | 3 – 6 | 2 – 6 | 0.3 – 2.0 mg/kg |
| Metilfenidato (Concerta) | | 18,54 (preparación OROS) | 2 – 10 | 10 – 14 | 0.3 – 2.0 mg/kg |
| Pemolina (Cylert) | | 18.75, 37.5, 75 mgs | 7 – 14 | 6 - 12 | 0.3 – 2.0 mg/kg |

OROS: Oral osmotic release system. Modificado: Wilens y cols (2003)⁽⁹⁴⁾.

Tabla 16. Aspectos farmacocinéticas del metilfenidato, dextroanfetamina y pemolina.

| | Metilfenidato | Dextroanfetamina | Pemolina |
|-------------------------------------|-----------------|------------------|---------------|
| Concentración máxima | | | |
| Liberación regular | 1 a 3 horas | 2 a 3 horas | 2 a 3 horas |
| Liberación sostenida | 3 a 8 horas | 8 a 10 horas | |
| Vida media | 2 a 4 horas | 4 a 7 horas | 7 a 13 horas |
| Sitio de eliminación | Hígado | Hígado | Hígado |
| % excretado como droga libre | 10 a 20% | - | 40% |
| Comienzo de efectos clínicos | 15 a 30 minutos | 15 a 30 minutos | 1 a 2 horas |
| Duración del efecto | | | |
| Liberación regular | 2 a 4 horas | 3 a 5 horas | 6 a 9 horas |
| Liberación sostenida | 3 a 8 horas | 4 a 6 horas | |
| Rango en las dosis | | | |
| Por kilo (mg/kg) | 0,3 a 0,7 | 0,15 a 0,5 | 0,5 a 2,5 |
| Por día (mg/día) | 10 a 40 | 5 a 40 | 18,75 a 112,5 |

Modificado de Waisburg y cols. (2005)⁽⁴⁾.

A continuación se describen algunas características específicas según tipo de medicación.

Anfetamínicos

Sintetizada en 1887 y prescrita como tabletas de benzedrina para el asma bronquial, la anfetamina fue el primer psicoestimulante útil en DAH, cuando Bradley - en 1937- observa una dramática mejoría conductual y académica en niños con dificultad atencional e hiperactividad ⁽⁹⁴⁾.

Como molécula corresponde a una fenilsopropilamina derivada de la feniletilamina. La vida media de eliminación es de 12 a 20 horas, y su pick plasmático se alcanza en 2 a 3 horas. Los efectos conductuales alcanzan su máxima efectividad al cabo de 1 a 2 horas post-ingesta y se disipan luego de 4 a 6 horas ⁽⁹⁴⁾.

El metabolismo es vía hepática, sin variaciones post - administración aguda o crónica y su eliminación es principalmente por orina sin mayores cambios en aproximadamente el 80% (el resto como metabolitos de variable actividad farmacológica ⁽⁹⁴⁾).

La velocidad de eliminación se ve modificada según pH urinario ⁽⁹⁶⁾. Por ejemplo, una orina ácida (por ingestión de ácido ascórbico, jugo de naranjas o infección urinaria) resulta en un acortamiento en la vida media plasmática con incremento del clearance de anfetamina, que podría ser útil en condiciones de toxicidad ⁽⁹⁴⁾. Así, los tiempos de vida media serían de 7 a 14 horas en orinas ácidas y hasta de 30 horas en orinas alcalinas ⁽⁹⁶⁾.

Con los años, se han ido sintetizando otros compuestos anfetamínicos de gran utilidad. Así, la anfetamina existe como dextroanfetamina (Dexedrine), como levoanfetamina (Adderall y Biphedamine) y como metaanfetamina (Desoxyn) [compuesto anfetaminico metilado de larga acción pero menor potencia comparado con otras anfetaminas] ⁽⁹⁴⁾. El Adderall (una formulación con mezcla de sales de anfetamina) tendría una acción que se prolonga durante la jornada escolar, aunque para una cobertura diaria puede administrarse dos veces en el día, oscilando la dosis/día entre 0.5 a 1.5 mg/kg ⁽⁹⁹⁾. Las sales compuestas de anfetamina [compuestos de anfetamina que incluyen 4 tipos de sales], tienen un inicio de acción en menos de 1 hora, con efectos conductuales y cognitivos de más de 6 horas de duración ⁽⁹⁴⁾.

El Adderall XR se comercializa en Estados Unidos como cápsulas con una proporción 1:1 de gránulos IR (immediate-release, liberación inmediata) y de gránulos de liberación retardada, ofreciendo de esta manera un tratamiento anfetamínico eficaz durante 10 a 12 horas. El Adderall XR se comercializa en cápsulas de 10, 20 y 30 mgs que equivalen aproximadamente a las dosis de 5, 10 y 15 mgs de Adderall administradas dos veces al día (a las 0 y a las 4 horas) ⁽⁹⁹⁾.

Metilfenidato

El MFD es el psicoestimulante de elección y el fármaco más prescrito para el manejo del TDAH ⁽¹⁰⁰⁾. En clínica, ha demostrado ser efectivo en una amplia gama de condiciones. que incluyen: cumplimiento y rendimiento académico, mejoría de la inquietud e hiperactividad motora de los parámetros de conducta consignados por padres y profesores, agresión y otras conductas antisociales y funcionamiento social y relación con pares ⁽⁶¹⁾.

Como molécula, MFD es una amina secundaria derivada de la piperidina - cuya estructura es similar a la anfetamina y que da lugar a cuatro isómeros ópticos: D-threo, L-threo, D-erythro, L-erythro. El preparado estándar es la forma racémica D,L-threo, que sería la clínicamente útil; aunque más específicamente se cree que la forma activa en el SNC es el isómero D-metilfenidato ⁽⁹⁹⁾.

Tal como ocurre con otros estimulantes, la ingesta de comida tiene un bajo impacto en el perfil farmacocinético del MFD, por lo que se recomienda administrar con el desayuno ⁽⁹⁴⁾.

Tras ser absorbido el MFD sufre un significativo efecto de primer paso antes de alcanzar la circulación. Los niveles plasmáticos son más altos a nivel cerebral que a nivel sistémico, y su efecto terapéutico tiene un rápido inicio con una vida media relativamente corta ⁽⁹⁶⁾.

La eficacia terapéutica alcanza al 70 a 80%, y si bien no se han descrito formalmente efectos de tolerancia, puede ocasionalmente observarse una disminución en su eficacia al prolongarse el tratamiento. Al respecto, se cree que podrían influir factores tales como: efecto auto-inductor hepático; aumento de peso y/o talla (con ello del IMC); incumplimiento de la dosis prescrita; o existencia de factores de estrés ambiental (como cambio de domicilio, disfunción familiar, escaso apoyo del profesorado, mal manejo por parte de adultos, etc.) cuya respuesta adaptativa puede desajustar patrones de conducta y/o hábitos de estudio ⁽⁹⁶⁾.

Tipos y Presentaciones de Metilfenidato disponibles

Dado que parte importante de la información referida a los estimulantes en general y a MFD en particular está contenida en páginas anteriores, sólo se incluirá en esta sección información que pueda ser atinente a las formulaciones en forma particular.

RITALÍN[®] Y RITALÍN SR (RETARD)[®]

Ritalín 20 Mgs SR[®] es absorbido más lentamente, pero más extensamente que la presentación tradicional (**RITALÍN[®]** [IR: immediate release, liberación inmediata]). La Biodisponibilidad de la presentación "SR" es levemente superior comparativamente a la "IR"; y el tiempo promedio al pico de concentración en niños es de 4, 7 hrs. (rango 1,3 a 8,2 hrs.) para Ritalín SR[®] y 1,9 hrs. (rango 0,3 a 4,4 hrs.) para Ritalín[®] ⁽¹⁰¹⁾.

La dosis debe ser individualizada según las necesidades y la respuesta de cada paciente. En adultos debe administrarse 2 a 3 veces al día (Ritalín[®]) preferentemente 30 a 45 minutos antes de las comidas. Algunos pacientes pueden requerir 40 a 60 mg /día ⁽¹⁰¹⁾.

RITALIN LA[®]

Las cápsulas de Ritalin LA, tienen una proporción entre gránulos liberación inmediata (IR) y de liberación retardada (ER) de 1:1. EL Ritalin LA se comercializa en comprimidos de 20, 30 y 40 mgs, que equivalen aproximadamente a dosis de 10, 15 y 20 mgs de MFD IR administrados dos veces al día ^(99,102).

Con un perfil de acción bimodal, es considerado uno de los estimulantes de acción prolongada de segunda generación y utiliza una tecnología denominada SODAS[™] (Spheroidal Oral Drug Absorption System), y por su composición provee una liberación inmediata de MFD y una segunda liberación retardada ⁽¹⁰³⁾.

El primer pico de concentración plasmática de Ritalín LA[®] es similar en sus parámetros a las tabletas de Ritalín[®]. El segundo pico plasmático de Ritalín LA[®] se produce al mismo tiempo (T max 2) que 2 tabletas de Ritalín[®] divididas en 2 dosis con 4 horas de diferencia. El tiempo mínimo entre picos también es similar, pero las concentraciones máximas alcanzadas en el segundo pico son mayores al compararlas con 2 dosis de Ritalín[®] (IR).

La eliminación de Ritalín LA[®] y Ritalín[®] en adultos tiene una vida media de aproximadamente 3,5 horas (rango de 1,3 a 7,7 hrs.) La vida media en niños es menor a los adultos [2,5 hrs. (rango de 1,5 a 5,0 hrs.). La vida media del ácido ritalínico es de 3 a 4 hrs. No hay acumulación de Metilfenidato con dosis repetidas diarias de Ritalín LA[®].

Cuando es administrado en adultos junto a un desayuno rico en grasas, se retrasan ambos picos plasmáticos y se incrementa el tiempo mínimo entrepicos. La concentración del primer pico no fue alterada, pero el segundo pico fue 25 % más bajo cuando se administró en conjunto con un desayuno rico en grasas.

Ritalín LA[®] no ha sido estudiado en pacientes con Insuficiencia Renal; sin embargo, no se deberían esperar diferencias en la farmacocinética del MFD en insuficiencia renal, esto ya que menos del 1% es excretado inalterado por excreción renal.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, y no se espera un efecto mayor en la farmacocinética del MFD en pacientes con Insuficiencia Hepática ya que la esterificación del MFD en ácido ritalínico es realizada por esterasas no-microsomales, distribuidas por todo el cuerpo⁽¹⁰⁴⁾.

Debido a que la liberación de la preparación LA[®] es modificado por cambios del pH, la coadministración de antiácidos o supresores del ácido gástrico puede alterar su liberación.

Ritalín LA[®] se encuentra disponible en Chile en dosis de 20, 30 y 40 mg. Por cápsula (se encuentra también disponible en otros mercados en una dosis de 10 mg).

Las dosis recomendadas deben iniciarse con 20 mg /día, con incrementos de 10 mg /día una vez por semana hasta un máximo de 60 mg /día, tomados una vez al día. Las cápsulas pueden ser desarmadas para la extracción de su contenido sin afectar los parámetros farmacocinéticos. (Uso en caso de dificultad para la deglución de la cápsula)

No existe ningún tipo de evidencia que avale la práctica tan común en nuestro medio de indicar la suspensión del tratamiento durante los fines de semana o durante las vacaciones, esta indicación no está presente en ninguna de las guías clínicas más utilizadas en la actualidad. No existen aún datos de certeza que avalen que la medicación estimulante sea la causante de las menores tasas de crecimiento observadas en la población pediátrica con TDAH (se ha sugerido que la menor estatura encontrada podría tener relación con el trastorno mismo como un rasgo, de todas formas estas hipótesis, deben aún ser comprobadas). De todas formas, esta práctica de por sí, con escaso fundamento en población pediátrica, no tendría de esta forma ninguna razón en población adulta.

CONCERTA[®]

Concerta[®] es un tipo de formulación de Metilfenidato de liberación prolongada también incluido dentro de las de segunda generación (al igual que Ritalín LA[®] y Adderall XR[®]).

Disponible desde agosto del 2000, "Concerta[®]" es una presentación que se administra una vez por día, encapsulada en un sistema que utiliza un proceso de bomba osmótica (OROS) para entregar una mezcla racémica mixta 50:50 de los isómeros d y l de metilfenidato clorhidrato. En su mecanismo, el agua del tracto gastrointestinal ingresa por un orificio en un extremo del comprimido realizado por laser, y como los excipientes poliméricos son osmóticamente activos se expanden y el metilfenidato se libera a través del orificio (por presión del agua desde su interior), lo que permite controlar la velocidad de entrega. Los componentes biológicamente inertes del comprimido (cáscara del comprimido y los componentes insolubles del núcleo), permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y son eliminados en las heces.

Las presentaciones de Concerta[®] vienen de 18, 36 y 54 mg de metilfenidato HCl, y tendrían un efecto de 12 horas de duración, con lo que se prolonga el efecto clínico y se reduce el síndrome de retirada. (105) El comprimido de 18 mgs OROS, provee una entrega inicial en bolo de 4 mgs, luego su liberación adicional es ascendente, siendo homologable a la entrega que proveen comprimidos convencionales (de liberación inmediata) de 5 mgs de MFD administrados tres veces al día. Las presentaciones de 36 mgs serían homologables a las de 10 mgs (administradas en dos a tres dosis); y la de 54 mgs, a las de 20 mgs (dos a tres veces día) ⁽¹⁰⁵⁾.

Estudios controlados con MFD-OROS clarifican el efecto sobre los síntomas del TDAH. Stein y cols, encuentran que – independiente del peso corporal - los sujetos que presentan un TDAH de predominio inatento muestran la mayor disminución sintomática al incrementar la dosis desde 0 a 18 mgs que cuando se incrementa de 18 a 36 mgs o de 36 a 54 mgs ⁽¹⁰⁶⁾. Por su parte, sujetos con un TDAH tipo combinado mostraron una reducción significativa en los síntomas de inatención e hiperactividad / impulsividad cuando la dosis de MFD-OROS se incrementa de 36 a 54 más que cuando se incrementa de 0 a 18 o de 18 a 36 mgs.

Otras presentaciones no disponibles en Chile.

En las cápsulas de Metadate CD (metilfenidato – MR), contiene dos tipos de gránulos, uno de MFD de liberación inmediata (IR) y otro de liberación retardada, en una relación 30:70. Se comercializa en comprimidos de 20 mgs, diseñado para reemplazar la dosis de 10 mgs de MFD IR dos veces al día. Los 20 mgs de la cápsula MFD-MR consiste en 6 mg de MFD-IR y 14 mgs de MFD-ER con un peak de su concentración sérica inicial luego de 1.5 horas post administración, y un segundo peak que ocurre con la formulación retardada aproximadamente 4.5 horas después de la dosis ^(99,107).

Otro compuesto, Focalin, tiene una estructura conformada por lo que sería el isómero activo (D-metilfenidato), obviando en su preparación el isómero L. Si bien tendría una eficacia similar a la forma racémica, las dosis utilizadas serían la mitad de la dosis convencional, comercializándose en comprimidos de 2.5, 5 y 10 mgs (similares a los 5, 10 y 20 mgs de la estructura d,l-metilfenidato) ⁽⁹⁹⁾.

Es importante destacar que tanto las formulaciones en cápsulas (gránulos) tanto de metilfenidato como anfetamina (a excepción del Concerta) pueden utilizarse espolvoreadas en los niños con dificultad o resistencia a tragar cápsulas, lo que facilita la terapéutica en esos casos ⁽⁹⁹⁾.

Pemolina

La *pemolina*, es una oxazolidinona sin mayor actividad simpaticomimética, de metabolización hepática y excreción renal ⁽⁹⁴⁾. Su mecanismo y tiempo de acción son poco conocidos, aunque la vida media en adultos es de 9 a 14 horas (promedio: 11 a 13 horas), y en niños de 2 a 12 horas (promedio: 7 a 9 horas), incrementándose en estos últimos a medida que se prolonga su uso ⁽⁹⁶⁾.

El pick plasmático se alcanza 1 a 4 horas post-ingesta, por lo que se recomienda dar a primera hora de la mañana, y sus efectos suelen durar toda la jornada escolar, aunque para cubrir el día completo pueden administrarse dos veces en el día (p.ej., 07 am y 14 am) con una dosis diaria variable de 1 a 3 mgs/kg ^(94,99).

Mecanismo de Acción

La mejoría de la triada sintomática del TDAH (atención, impulsividad y actividad motora) denotan el compromiso de varios circuitos neuro - anatómicos y de más de un sustrato neuro - químico ⁽⁹⁶⁾.

A nivel neuronal, los estimulantes actuarían bloqueando la recaptura de dopamina (DA) y norepinefrina (NE) a nivel presináptico, ayudando también a la síntesis y liberación de monoaminas al espacio inter-neurona ^(94,96). En contraste, el efecto sobre el metabolismo serotoninérgico está mínimamente relacionado con la eficacia clínica de los estimulantes ⁽¹⁰⁸⁾. Desde la perspectiva anatómica, en la función ejecutiva motora estarían involucrados el córtex parietal inferior y temporal superior junto con ciertas estructuras del cuerpo estriado (como el caudado, putamen y globo pálido). En la codificación de estímulos y memoria intervendrían algunas zonas del hipocampo. La zona prefrontal estaría a cargo de trasladar la atención de un estímulo significativo a otro; y la atención sostenida dependería de estructuras como la formación reticular mesopóntina, tectum y núcleos talámicos reticular y medio ⁽⁹⁶⁾. Precisamente sobre esas zonas ejercerían su efecto los psicoestimulantes.

En estudios de neuroimagen se evidencia una hipoperfusión en la zona del estriado y una hiperperfusión en zonas corticales sensoriomotoras y sensoriales primarias. Al respecto, el MFD aumentaría el metabolismo en la zona estriada y en la región periventricular posterior ⁽⁹⁶⁾.

El modelo propuesto para explicar los efectos de los estimulantes en el DAH incluyen la influencia inhibitoria de la actividad cortical frontal, predominantemente noradrenérgica, actuando sobre estructuras estriatales que se relacionan directamente con agonistas dopaminérgicos ⁽¹⁰⁸⁾.

Se ha atribuido a los psicoestimulantes una disminución del umbral de respuesta al reforzamiento, al aumentar la activación del sistema de recompensa del SNC dando lugar a una mayor persistencia de la respuesta. Las tareas resultarían más placenteras y la respuesta se prolongaría; ello no implica que el origen del TDAH está dado por una disminución del sistema de recompensa ⁽⁹⁶⁾.

Cuando se compara MFD con tratamiento de refuerzo conductual en niños DAH se encuentra que la atención sostenida que ambas intervenciones mejoran la capacidad discriminativa, pero sólo MFD mejoraría el control del esfuerzo/atención a lo largo de la tarea ⁽⁹⁶⁾.

Posología y Forma de Administración

En cuanto a las dosis y la forma de administración, en niños pequeños suele comenzarse con 5 mgs dos o tres veces al día, para incrementar cada 3 a 7 días según la respuesta terapéutica observada. En niños mayores o adolescentes, puede utilizarse 10 mgs dos o tres veces diarias y ajustar según necesidad cada 3 a 7 días. La dosis puede estimarse a partir del peso corporal, sin embargo, debe ajustarse según el efecto. Por ello, se sugiere aumentar la dosis lentamente y observar respuesta antes de volver a incrementar. Por peso, en términos generales, se calcula la dosis diaria en 1 a 2 mgs/kg, repartido en 2 a 3 tomas. Más detalles en tabla 17 y 18.

Tabla 17. Terapéutica y Psicoestimulantes

| |
|---|
| <p>Metilfenidato</p> <p>Precaución en menores de 6 años. En niños mayores de 6 años, iniciar con 5 mgs dos veces al día y aumentar 5 a 10 mgs/semana hasta una dosis máxima de 60 mgs. Dosis óptima de 0.3 a 0.7 mg/kg 2-3 veces día. Dosis totales de 0.9 a 2.1 mg/kg/día. No superar dosis de 1 mg/kg (por cada toma).</p> |
| <p>Dextroanfetamina</p> <p>En niños de 3 a 5 años, iniciar con 2.5 mgs/día y aumentar 2.5 mgs/semana hasta dosis óptima. En niños mayores de 6 años, iniciar con 2.5 mgs dos veces al día y aumentar 5 mgs/semana hasta lograr 40 mgs como dosis máxima. Dosis óptima de 0.15 a 0.50 mgs/kg/ 2-3 veces al día. Dosis totales de 0.3 a 1.5 mg/kg/día.</p> |
| <p>Pemolina</p> <p>En mayores de 6 años, iniciar con 37.5 mgs/día y aumentar 18.75 mgs/semana hasta una dosis maxima de 112.5 mgs/día.</p> |

*Modificado de García y cols. (1998)⁽⁹⁶⁾.

Tabla 18. Predictores de respuesta a psicoestimulantes

| Predictores de Buena Respuesta a Psicoestimulantes |
|---|
| Pacientes en edad escolar (mejor respuesta a menor edad) Alto funcionamiento intelectual Niveles elevados de Inquietud motora e Inatención Torpeza motora Ausencia de sintomatología afectiva Bajos niveles de ansiedad La agresividad, impulsividad y desobediencia no serían predictores de respuesta |

*Modificado de García y cols. (1998)⁽⁹⁶⁾.

Prescripción de MFD (Ritalín®) en Niños (> 6 años) según presentación⁽¹⁰⁴⁾:

1.-Comprimidos convencionales (liberación inmediata): La dosis inicial es 5 mg una o dos veces al día (p. ej., con el desayuno y el almuerzo) con aumentos semanales de 5 a 10 mg. La dosis diaria total se debe administrar dividida en varias tomas. No sobrepasar los 60 mg/día.

2.-Comprimidos SR: el efecto de los comprimidos de RITALIN SR dura aproximadamente ocho horas. Por consiguiente, estos comprimidos son ideales cuando se requiere un efecto de mayor duración que el de los comprimidos de RITALIN convencionales. Los comprimidos de RITALIN SR se deben ingerir enteros, nunca se deben aplastar ni masticar, y se deben ingerir después de una comida, de preferencia después de un abundante desayuno. No sobrepasar los 60 mg/día.

3.-Cápsulas LA: RITALIN LA (cápsulas de liberación modificada de clorhidrato de metilfenidato) se administra por vía oral una vez al día, por la mañana. La dosis inicial recomendada de RITALIN LA es 20 mg.

Las cápsulas de RITALIN LA se pueden administrar con o sin alimentos. Las cápsulas se pueden ingerir enteras y también se puede esparcir su contenido sobre una pequeña ración de alimentos. Ni las cápsulas de RITALIN LA ni el contenido de éstas deben triturarse, masticarse o fragmentarse.

Las cápsulas se pueden abrir con cuidado y las microesferas se pueden diseminar sobre algún alimento blando (p. ej., puré de manzanas). No debe calentarse el alimento porque ello afectaría a las propiedades de liberación modificada de la formulación. La mezcla de fármaco y alimento debe ser consumida de inmediato y en su totalidad. Esta mezcla no puede guardarse para consumo posterior.

Cambio de tratamiento por RITALIN LA (Ver Tabla 19) ⁽¹⁰⁴⁾.

| Dosis de metilfenidato anterior | Dosis aconsejada de RITALIN LA |
|--|---------------------------------------|
| 10 mg de metilfenidato dos veces al día o 20 mg de metilfenidato SR | 20 mg una vez al día |
| 15 mg de metilfenidato dos veces al día | 30 mg una vez al día |
| 20 mg de metilfenidato dos veces al día o 40 mg de metilfenidato SR | 40 mg una vez al día |
| 30 mg metilfenidato 2 veces al día ó 60 mg metilfenidato SR. | 60 mg una vez al día |

Prescripción de MFD (Ritalín®) en Adultos según presentación ⁽¹⁰⁴⁾:

1.-Comprimidos convencionales (liberación inmediata): la dosis diaria media es de 20 a 30 mg y se administra en 2 o 3 tomas separadas.

Algunos pacientes pueden requerir entre 40 y 60 mg diarios y otros de 10 a 15 mg al día. Los pacientes que no puedan dormir si toman el medicamento al anochecer deben tomar la última dosis antes de las 6 de la tarde.

2.-Comprimidos SR: el efecto de los comprimidos de RITALIN SR dura aproximadamente ocho horas. Estos comprimidos podrán usarse, pues, cuando se requiera un efecto de mayor duración que el de los comprimidos de RITALIN convencionales. Los comprimidos de RITALIN SR se deben ingerir enteros, nunca deben aplastarse ni masticarse, y deben tomarse después de la comida, preferentemente después de un abundante desayuno.

Tratamiento y Comorbilidades

Como hemos señalado, los pacientes comórbidos tendrían menor respuesta a tratamiento. No es claro si los subgrupos de pacientes con TDAH y comorbilidad asociada (con trastornos conductuales, abuso de sustancias, alteraciones del ánimo y trastorno por tics) responden preferentemente a diferentes psicotrónicos o a una combinación en particular.

Tabla 20. Medicaciones alternativas o asociadas a MFD en el manejo de la comorbilidad del TDAH.

| Comorbilidad | Medicación Alternativa o Asociada |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Ansiedad | Tricíclicos, ISRS |
| Trastorno Obsesivo – Compulsivo | ISRS |
| Depresión | Tricíclicos, ISRS |
| Tics | Clonidina, Guanfacina |
| Agresividad | Clonidina, Carbamazepina |
| Trastornos del Sueño | Clonidina, Guanfacina |

Modificado de Masei y cols. (2005) ⁽¹⁰⁹⁾.

Efectos Adversos y Polémica en Torno a los Psicoestimulantes

La mayoría de los estudios señalan que los efectos secundarios de los psicoestimulantes son transitorios y dosis dependiente, con una importante variabilidad individual. Por lo general, aparecen desde las primeras horas hasta 6 horas post-ingesta, cediendo en su mayoría 2 semanas luego de iniciado el tratamiento; siendo necesario disminuir la dosis o - con menor frecuencia - suspender el tratamiento ⁽⁹⁶⁾.

Barkley y cols (1990) estudiaron la prevalencia de los efectos secundarios del MFD en 82 niños hiperactivos. Usaron dos dosis diferentes de MFD (0.3 mg/kg y 0.5 mg/kg, en dos tomas diarias) comparándolo contra placebo; encontrando que aproximadamente el 50% de los niños con ambas dosis presentaban efectos secundarios tales como: disminución del apetito, insomnio, ansiedad, irritabilidad o llanto fácil ⁽⁹⁶⁾.

Para determinar si un síntoma tiene relación o no con el fármaco, se recomienda consignar los síntomas observados en forma basal para evitar que erróneamente puedan atribuirse como efecto adverso al psicoestimulante.

Tabla 21. Escala de Evaluación de los Efectos Secundarios de Psicoestimulantes

| | Ausente | | | | | Muy Intenso | | | | | |
|--------------------------------|---------|---|---|---|---|-------------|---|---|---|---|----|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Insomnio | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Pesadillas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Mirada fija/ensoñación | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Habla menos con los otros | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Desinteresado por los otros | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Disminución del apetito | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Irritabilidad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Dolor abdominal (estómago) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Cefalea | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Somnolencia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Tristeza | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Llanto facilitado | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Ansiedad/Nerviosismo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Se muerde las uñas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Eufórico/Inusualmente feliz | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Vértigo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Tics o movimientos "nerviosos" | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Aumento del Nivel de Actividad | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Modificado de García y cols (1998) ⁽⁹⁶⁾.

Los efectos adversos de los estimulantes de corta duración incluyen cefalea y molestias abdominales (aparecen habitualmente antes de los 14 días de tratamiento), irritabilidad o síntomas depresivos, leve aumento de la presión arterial sistémica y del pulso (por lo general, sin significación clínica), inapetencia y trastornos del sueño ⁽⁴⁾.

El nerviosismo y el insomnio son reacciones adversas muy frecuentes al comienzo del tratamiento con MFD, que se pueden controlar con la reducción de la posología o la omisión de la dosis vespertina o nocturna del medicamento.

La pérdida de apetito es asimismo frecuente, aunque usualmente pasajera. Son frecuentes los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos; por lo general ocurren al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse mediante la ingestión simultánea de alimentos.

Las reacciones adversas de la tabla 22 se han ordenado por orden de frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención: *muy frecuente*, $\geq 10\%$, *frecuente*, $\geq 1\% a < 10\%$; *infrecuente*, $\geq 0,1\% a < 1\%$; *rara*, $\geq 0,01\% a < 0,1\%$; *muy rara*, $< 0,01\%$.

Tabla 22 Efectos adversos según frecuencia de aparición.

| | |
|--|--|
| Trastornos del aparato circulatorio y del sistema linfático | |
| Muy raras | Leucopenia, trombocitopenia, anemia. |
| Trastornos del sistema inmune | |
| Muy raras | Reacciones de hipersensibilidad. |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Raros | Aumento de peso moderadamente reducido en los niños que utilizan el medicamento por largos períodos. |
| Trastornos psíquicos | |
| Muy raras | Hiperactividad, psicosis (algunas veces con alucinaciones visuales y táctiles), estado de ánimo depresivo. |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuente | Cefalea, somnolencia, mareo, discinesia. |
| Muy raras | Convulsiones, movimientos coreoatetoides, tics o exacerbación de los tics existentes y del síndrome de Gilles de la Tourette, hemorragias cerebrales y accidentes cerebrovasculares. |
| Trastornos de la vista | |
| Raros | Trastornos de acomodación visual, vista borrosa. |
| Trastornos cardíacos | |
| Frecuente | Taquicardia, palpitaciones, arritmias, variaciones en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (por lo general un incremento). |
| Raros | Angina de pecho. |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuente | Abdominalgia, náuseas, vómitos, boca seca. |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Muy raras | Disfunción hepática, desde aumento de transaminasas hasta coma hepático. |
| Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos | |
| Frecuente | Exantema, prurito, urticaria, fiebre, artralgia, alopecia. |
| Muy raras | Púrpura trombocitopénica, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme. |
| Trastornos del aparato locomotor y del tejido conectivo | |
| Frecuente | Artralgia. |
| Muy raras | Calambres musculares. |
| Trastornos generales y procesos en el sitio de administración | |
| Raros | Ligero retraso del crecimiento con el uso prolongado por parte de los niños. |

*Fuente: Laboratorio Novartis ⁽¹⁰⁴⁾.

La inapetencia en algunos niños puede concretarse en un descenso del peso corporal (especialmente al inicio del tratamiento), requiriendo ajustar dosis y horario de administración (durante o después de las comidas), con incorporación de colaciones adicionales ⁽⁴⁾.

Si bien, muchos pacientes hiperactivos - por si mismo - tendrían dificultad o resistencia para “ir a la cama” y conciliar el dormir, quienes ingieren una dosis estimulante por la tarde pueden reforzar estas dificultades. Por ello, el problema de los psicostimulantes y el sueño es un tema complejo, al ser esto último observable como parte del trastorno. El insomnio – por lo tanto - debe evaluarse para determinar su contexto, descartando si el problema es primario, secundario a otra patología, o bien como efecto directo del medicamento (tanto por la acción estimulante como por el efecto rebote) ⁽⁵⁸⁾. En este último caso, el desorden observado corresponde a un retraso en el inicio del sueño, que suele asociarse a la administración de la medicación a media tarde.

La irritabilidad puede ser un efecto secundario a corto plazo, y muchas veces es difícil distinguir de la irritabilidad que acompaña al TDAH. En este aspecto, habría que evaluar la evolución de la irritabilidad, y si ha ocurrido algún cambio tanto en sus características cuantitativas como cualitativas. No olvidemos que la irritabilidad del TDAH es en su mayoría respuesta a la frustración, en cambio, como efecto a fármaco podría seguir un curso de mayor persistencia con independencia a las vivencias. En éste último caso, no hay que olvidar la hipo/manía disfórica por viraje farmacológico; especialmente, cuando existen antecedentes familiares de desorden bipolar, y cuando el paciente recibe paralelamente antidepresivos (en especial, de la familia de los tricíclicos).

Las alteraciones del estado de ánimo de tipo depresivo se observan con poca frecuencia, pudiendo ir desde episodios de llanto hacia síndromes similares a la depresión mayor ⁽¹¹⁰⁾.

El “efecto conductual de rebote” (cuya prevalencia es aproximadamente 15%) consiste en un aumento de la excitabilidad, la actividad, la locuacidad, la irritabilidad y el insomnio, y que aparece generalmente entre 4 a 15 horas después de tomar la dosis psicoestimulante, cuando desaparece el efecto de la última dosis del día o algunos días después de la retirada súbita de una dosis “elevada” utilizada diariamente, pudiendo confundirse con un empeoramiento de los síntomas iniciales ⁽⁵⁸⁾.

El rebote, puede manejarse administrando una pequeña dosis adicional de psicoestimulante durante las primeras horas de la tarde (siempre cuando no induzca pérdida significativa de apetito o insomnio), o bien, puede reducirse la dosis del mediodía. En última instancia, se indica el cambio de estimulante. Otros autores sugieren en casos complejos de retirada, agregar clonidina (0.025 a 1 mg) antes de dormir aprovechando su efecto sedante ⁽¹⁰⁹⁾.

La repercusión sobre el peso y la talla son condiciones largamente conocidas y no ajena de polémica. Tanto el peso como la curva de crecimiento serían motivo de preocupación (principalmente al administrarse el medicamento en preescolares). Aunque el retraso en el crecimiento y el peso pueden ser significativos del punto de vista estadístico, desde la clínica podría no ser relevante. La magnitud de ambos efectos sería dosis dependiente, mayor con anfetamina que con MFD y pemolina ⁽⁵⁸⁾. El efecto sobre el crecimiento no parecería ser mediado por la hormona del crecimiento y se debería a la pérdida de peso corporal o bien a un efecto asociado con la inmadurez inherente del TDAH, restando responsabilidad directa al psicofármaco ^(58,111).

Aparentemente, los períodos libres de psicoestimulantes (fines de semana, vacaciones de invierno o verano) servirían como paliativos de cualquier efecto negativo sobre la talla ⁽¹⁰⁹⁾.

En cuanto al abuso de estimulantes, no existen pruebas que orienten a dicho riesgo en niños correctamente diagnosticados que reciben tratamiento. Sin embargo, los hiperactivos tienen mayor riesgo de consumo de sustancias probablemente por su impulsividad y la constante búsqueda de gratificación y “sensaciones”. En estos, la sustancia de abuso no son los psicoestimulantes sino drogas como p.ej., la marihuana⁽¹¹⁰⁾. Por otra parte, y aludiendo a su efecto sobre los impulsos y la búsqueda de placer, se ha confirmado que pacientes con DAH en tratamiento estimulante disminuyen de forma significativa el riesgo de aparición posterior de trastornos relacionados con sustancias.⁽¹⁰⁹⁾

El 23 a 31% de los adolescentes y adultos jóvenes que abusan de drogas tienen un DAH como patología asociada. En dos estudios longitudinales hasta la adolescencia y cinco estudios hasta la adultez, se observó que quienes presentan un DAH de origen pediátrico tratado con estimulantes no incrementan el riesgo de drogadicción, incluso disminuiría considerablemente la incidencia al punto que la magnitud del riesgo (p.ej., 50%) se acerca al de la población general sin TDAH⁽¹⁰⁹⁾.

La relación entre los tics, particularmente síndrome de la Tourette y psicoestimulantes es controversial. La información actual indicaría que los tics se producirían en la población susceptible a desarrollar ticosis, y que éstos serían reversibles al suspender la medicación⁽¹⁰⁹⁾.

Algunos especialistas sugieren evitar psicoestimulantes en pacientes con tics o antecedente familiar positivo⁽¹¹²⁾. Sin embargo, en términos generales, los psicoestimulantes no estarían contraindicados en niños o adolescentes con historia previa de tics (motores o vocales) o con una historia familiar de tics o de Gilles de la Tourette; pese a ello deben ser monitorizados, aunque en general los beneficios superarían los efectos negativos. Al respecto, muchos pacientes con síndrome de Tourette están más discapacitados por el déficit de atención, el descontrol de los impulsos, la escasa tolerancia a la frustración y la conducta opositora – desafiante que por los mismos tics.

Denckla el año 1976 publica uno de los primeros estudios que relacionan psicoestimulantes con tics. En un total de 1520 sujetos con “disfunción cerebral mínima” (ahora “TDAH”), encontró que 1% de los niños – todos sin antecedentes para tics - experimentaron dicho trastorno luego del metilfenidato. En quienes, los tics precedían la farmacoterapia, 13% (6 de 45) exacerbó dicha condición. Sin embargo, los tics tendieron a mejorar o a desaparecer en 13 de 20 niños (65%) cuando el psicoestimulante era discontinuado⁽¹¹³⁾. Por su parte, se cree que los tics motores y vocales emergentes con MFD pueden ser exitosamente tratados con fármacos comúnmente utilizados para ticosis (como tioridazina, haloperidol o clonidina).

Castellanos y cols (1999) condujeron un estudio a 9 semanas, doble ciego, cruzado, placebo controlado, para determinar el efecto de los psicoestimulantes en la severidad de los tics en portadores de Gilles de la Tourette en comorbilidad con DAH (n=20). Ellos compararon las tasas de tics observados a varias dosis de MFD (promedio de 0.43, 0.67 y 1.2 mg/kg BID), dextroanfetamina (promedio 0.2, 0.41 y 0.64 mg/kg BID) y placebo. A dosis bajas, (ejemplo, 15 mg BID de MFD) los tics en el grupo estudiado, en promedio, no empeoraron para ambos estimulantes. A dosis altas, se incrementó significativamente la severidad de los tics con ambas medicaciones (21% de incremento con el uso del MFD y 25% con la dextroanfetamina) comparado con placebo. Para quienes recibieron MFD, la severidad de los tics para la mayoría de los casos retornó a niveles similares a placebo al cabo de una a tres semanas, mientras que solo un niño que recibió dextroanfetamina declinó la severidad de los tics al suspender el estimulante⁽¹¹²⁾.

Otros autores, no han encontrado algún efecto de la dosis o de la duración del tratamiento, sugiriendo que los tics “aparecerían en individuos biológicamente vulnerables o bien podrían no estar relacionados con el tratamiento estimulante”⁽¹¹⁴⁾.

Finalmente, es importante considerar la existencia probable de respuestas individuales, ya que algunos pacientes empeoran y otros mejoran sus tics ⁽⁸⁸⁾.

En conclusión, pese a la relación “uso de psicoestimulantes con desórdenes por tics”, los datos disponibles serían insuficientes para confirmar si los fármacos son responsables directos de los tics.

En cuanto a la seguridad cardíaca, durante el año 2005 hubo una polémica en Canadá que relacionó las sales de anfetamina con muerte súbita, sin embargo, dicha relación fue descartada y se comercializó nuevamente (Adderall) en farmacia.

Una polémica similar se produjo en Estados Unidos durante el 2006; sin embargo, la FDA no logró confirmar la existencia de una relación psicoestimulante / muerte cardiovascular. De hecho, las tasas de muerte súbita con anfetaminas se calcula en 0.3 x 100.000 y con MFD 0.2 x 100.00, similares a lo observado en población general (0.25 a 0.6 x 100.000) ⁽⁵⁾. Referente a los efectos cardiovasculares, frente a un cambio en las dosis (incremento) se sugiere el control de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

La psicosis, si bien es un efecto colateral que involucra a todos los psicoestimulantes, los fenómenos psicóticos no se han evaluado rigurosamente en niños y adolescentes hiperactivos. Un estudio realizado por Cherland y Fitzpatrick (1999) ⁽⁵⁸⁾ reportan un 6% de sintomatología psicótica entre 98 niños hiperactivos tratados con MFD. Se cree que muchos de estos síntomas podrían estar presentes previo al tratamiento, aunque no hay que olvidar la comorbilidad con trastorno bipolar y el viraje farmacológico a hipo/manía, cuyas tasas si bien son desconocidas se creen bastante menores a lo observado con antidepresivos ISRS y tricíclicos ⁽¹¹⁰⁾.

Tabla 23. Efectos Secundarios de los Psicoestimulantes por Sistemas.

| Efectos Secundarios de los Psicoestimulantes por Sistemas |
|--|
| <p>Sistema Cardiovascular</p> <p>Aumento de la frecuencia cardíaca</p> <p>Aumento de la presión arterial diastólica</p> |
| <p>Sistema Gastrointestinal</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómitos</p> <p>Estreñimiento</p> <p>Alteración de la función hepática (con pemolina)</p> |
| <p>Sistema dermatológico</p> <p>Rash cutáneo</p> |
| <p>Sistema Vegetativo</p> <p>Insomnio</p> <p>Pérdida del apetito</p> <p>Letargo, fatiga</p> |
| <p>Sistema Nervioso Central</p> <p>Vértigo</p> <p>Pesadillas</p> <p>Hormigueo</p> <p>Hiperacusia</p> <p>Estereotipias o movimientos coreiformes</p> <p>Tics motores</p> <p>Efectos secundarios de tipo psiquiátrico</p> <p>Disforia, irritabilidad o aislamiento social</p> <p>Empeoramiento de la conducta o efecto rebote</p> <p>Deterioro cognitivo, focalización excesiva de la atención o disminución de la flexibilidad en la resolución de problemas</p> <p>Ansiedad (ambos efectos con dosis superior a 1 mg/kg).</p> <p>Psicosis paranoide</p> <p>Abuso/dependencia</p> |
| <p>Sistema Endocrino</p> <p>Retraso en la curva de crecimiento</p> |

Modificado de Cozza y cols. (2004) ⁽⁵⁸⁾; Waslik (2006) ⁽¹¹⁰⁾

Tabla 24. Efectos secundarios de los estimulantes según frecuencia y etapa de tratamiento.

| Efectos Secundarios de los Estimulantes según Frecuencia y Etapa de Tratamiento |
|---|
| <p>Efectos Secundarios Iniciales Habituales (intentar disminuir las dosis)</p> <p>Anorexia Pérdida de peso Irritabilidad Dolor abdominal Cefaleas Hipersensibilidad emocional, llanto fácil</p> |
| <p>Efectos Secundarios Menos Frecuentes</p> <p>Insomnio Disforia (en especial con dosis altas) Interés social disminuido Incapacidad para ejecutar tareas cognitivas (en especial con dosis muy altas) Aumento de peso inferior al esperado para la edad de desarrollo Hiperactividad e irritabilidad de rebote (a medida que desaparece el efecto de la dosis) Ansiedad Hábitos nerviosos (pellizcamiento de la piel, tirarse el cabello) Hipersensibilidad cutánea (erupciones), conjuntivitis o urticaria</p> |
| <p>Efectos al Retirar el Medicamento</p> <p>Insomnio Síntomas de rebote del TDAH Depresión (poco frecuente)</p> |
| <p>Efectos Secundarios poco Frecuentes pero Potencialmente Graves</p> <p>Tics motores o vocales Gilles de la Tourette Depresión Retraso en la curva de crecimiento Taquicardia Hipertensión Psicosis con alucinaciones Actividades estereotipadas o compulsiones</p> |
| <p>Efectos con Uso de Pemolina</p> <p>Movimientos coreiformes Discinesias Terrores nocturnos Chuparse o morderse los labios Hepatitis farmacológica (potencialmente mortal)</p> |

Modificado de Cozza y cols. (2004)⁽⁵⁸⁾; Waslik (2006)⁽¹¹⁰⁾.

Tabla 25. Interacciones Medicamentosas

| Interacciones Farmacológicas del Metilfenidato |
|--|
| Inhíbe o disminuye el Metabolismo de: Anticoagulantes Anticonvulsivos Fenilbutazonas Antidepresivos heterocíclicos IMAOs |
| Disminuye el efecto hipotensor de la Guanetidina |
| En combinación con Imipramina: Confusión Labilidad emocional Agresión Agitación Psicosis *probablemente por viraje farmacológico a hipo/manía disfórica. |
| Potencia los efectos de cualquier simpaticomimético como Efedrina o Pseudoefedrina |

*Modificado de García y cols. (1996)⁽⁹⁶⁾.

Tabla 26. Interacciones farmacológicas de la Dextroanfetamina.

| Interacciones Farmacológicas de la Dextroanfetamina |
|---|
| Inhíbe los Betabloqueadores como propanolol |
| En combinación con IMAO, antidepresivos y narcóticos: se incrementan los efectos de ambos medicamentos |
| Retrasa la absorción de: fenitoína, fenobarbital, etosuccimida |
| Disminuye el efecto hipotensivo de la Guanetidina |
| Disminuye su absorción con agentes gastrointestinales ácidos Aumenta su absorción con agentes gastrointestinales alcalinos |
| Disminuye su eliminación con agentes urinarios alcalinos Aumenta su eliminación con agentes urinario ácidos |
| Aumenta el nivel plasmático de los corticoides |
| Puede alterar el requerimiento de insulina |

*Modificado de García y cols. (1996)⁽⁹⁶⁾.

Contraindicaciones en el Uso del MFD ⁽¹⁰⁴⁾.

Hipersensibilidad al metilfenidato o a cualquiera de los excipientes.
Ansiedad, tensión.
Agitación.
Hipertiroidismo.
Arritmia.
Angina de pecho grave.
Glaucoma.
Feocromocitoma.
Diagnóstico de tics motores o de tics en hermanos o medio hermanos.
Diagnóstico o antecedentes familiares del síndrome de Gilles de la Tourette.
Tratamiento concomitante con IMAO o bien antes de 14 días de discontinuado el tratamiento con ellos.

Advertencias y precauciones especiales de uso ⁽¹⁰⁴⁾.

Cardiovascular

Anomalías cardíacas estructurales preexistentes: Se han notificado casos de muerte súbita en asociación con el uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis usuales en niños con anomalías cardíacas estructurales. Pese a ello, no se ha establecido ninguna relación causal entre estimulantes y dichas muertes dado que algunas anomalías cardíacas estructurales de por sí tienen un elevado riesgo de muerte súbita. Por precaución, no se deben utilizar productos estimulantes en pacientes que presentan anomalías cardíacas estructurales.

Patología cardiovasculares: Por lo general, MFD no debe utilizarse en pacientes con hipertensión arterial importante, ya que (como se ha señalado) aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica y diastólica. Por consiguiente, se recomienda cautela; contraindicándose arritmia cardíaca y angina de pecho graves.

Acontecimientos cardiovasculares y por uso indebido: La utilización indebida de estimulantes del sistema nervioso central puede asociarse con muerte súbita y otros acontecimientos adversos cardiovasculares graves

Cerebrovascular

Enfermedades Cerebrovasculares: Pacientes con anormalidades pre-existentes en el SNC, por ejemplo aneurisma cerebral u otras anormalidades vasculares tales como vasculitis o un accidente cerebrovascular previo no deberían ser tratados con MF

Psiquiátrico

Deben tomarse en cuenta la comorbilidad cuando se prescriban psicoestimulantes. No deberían utilizarse en pacientes con psicosis aguda, manía aguda o tendencias suicidas agudas. Estas condiciones agudas deberían ser tratadas y controladas antes de considerar el tratamiento de ADHD.

En el caso de síntomas psiquiátricos emergentes o exacerbación de síntomas psiquiátricos pre-existentes, MFD no debería ser dado a los pacientes a menos que el beneficio sobrepase el riesgo potencial.

Comportamiento Agresivo: Se ha reportado comportamiento agresivo emergente o una exacerbación del comportamiento agresivo basal durante la terapia estimulante. La asociación causal con el tratamiento es difícil de evaluar toda vez que de por sí en paciente con DAH puede tener éste tipo de conductas.

Tendencia suicida: Los pacientes con ideas y comportamiento suicida emergente durante el tratamiento por DAH debería ser evaluado inmediatamente por su médico. El médico debería iniciar un tratamiento apropiado de la condición psiquiátrica subyacente y considerar un posible cambio en el régimen de tratamiento de DAH.

Sobredosis⁽¹⁰⁴⁾.

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de la intoxicación aguda por sobreestimulación de los sistemas nerviosos central y simpático son: vómitos, agitación, temblor, hiperreflexia, contracciones musculares, convulsiones (posiblemente seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, sudor, rubefacción, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de mucosas.

Tratamiento

Al tratar la sobredosis, los médicos deben tener presente que formulación de MFD fue ingerida, ya que - por ejemplo - la segunda liberación de metilfenidato de RITALIN LA (cápsulas de liberación modificada de clorhidrato de metilfenidato) ocurre aproximadamente cuatro horas después de la administración de la cápsula.

Se deben proporcionar medidas de apoyo, así como un tratamiento sintomático de los acontecimientos peligrosos tales como las crisis de hipertensión, las arritmias o las convulsiones.

En caso de intoxicación por vía oral y si el paciente está consciente, se debe proceder al vaciado gástrico por inducción del vómito y luego a la administración de carbón activado. Si el paciente es hiperactivo, está inconsciente o sufre de depresión respiratoria, debe practicarse el lavado gástrico con protección de las vías respiratorias. Se suministrarán los cuidados intensivos que hagan falta para mantener la circulación y el intercambio respiratorio en un nivel adecuado; puede que sea necesario recurrir a métodos de enfriamiento externo para disminuir la hiperpirexia.

La eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorpórea en la intoxicación por MFD aún no ha sido determinada.

Interacciones farmacológicas ⁽¹⁰⁴⁾.

Los psicoestimulantes tienden a disminuir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos, warfarina, primidona, fenobarbital, fenitoína o fenilbuazona, elevándose los niveles plasmáticos de los fármacos señalados. Disminuirían el efecto de algunos antipertensivos, particularmente de la guanetidina. Nunca deben administrarse psicoestimulantes (principalmente MFD) con IMAOs, a menos que hayan transcurrido más de dos semanas desde su suspensión.

El alcohol puede exacerbar los efectos adversos que MFD ejercen en el sistema nervioso central. Por este motivo, se recomienda a los pacientes que se abstengan de tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

MFD como inhibidor de la recaptación de dopamina, puede estar asociado a interacciones farmacodinámicas cuando se coadministra con agonistas directos e indirectos de dopamina (incluyendo antidepresivos tricíclicos y DOPA) como también antagonistas dopamínicos (antipsicóticos, como por ejemplo haloperidol). La coadministración de MFD con antipsicóticos debería evaluarse con cautela ya que el mecanismo de acción teóricamente se contrarresta.

Algunos reportes de casos sugieren un interacción potencial de Ritalin con anticoagulantes cumarínicos, algunos anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, primidona), fenilbutazona y de los antidepresivos tricíclicos pero no se confirmaron las interacciones farmacocinéticas cuando se estudiaron en muestras de tamaño más grandes. La dosificación de estos fármacos quizás deba reducirse.

Otras interacciones farmacológicas se observan en la tabla 27.

Tabla 27. Interacciones farmacológicas con los estimulantes del SNC.

| Interacciones Farmacológicas con los Estimulantes del SNC (anfetamina/metilfenidato) | | | |
|---|---|--|---------------------|
| Asociación | Interacción / efecto | Mecanismo / Comentario | Importancia clínica |
| Anticoagulante oral (dicumarol con MFD) | Puede aumentar efecto anticoagulante (> tiempo protrombina) | MFD puede inhibir el metabolismo del dicumarol Resultado contradictorio entre estudios controlados | ¿? |
| Anticonvulsivantes (fenitoína, primidona y MFD) | Puede aumentar los niveles séricos de fenitoína (?) | Estudios in vitro: MFD puede ser inhibidor competitivo del metabolismo hepático de fenitoína Estudios clínicos sugieren que asociación sería inocua | ¿? |
| Guanetidina – anfetamina / MFD | Puede disminuir efecto hipotensor de guanetidina | Mecanismo controvertido Se han observado arritmias en informe de casos Puede no lograrse un control adecuado de presión arterial con esta asociación; cambiar por antihipertensivo alternativo o aumentar dosis de guanetidina | Si |
| Litio - anfetaminas | Puede invertir la reducción del peso de los anfetamínicos | ¿Mecanismo? Sólo informe de caso | ¿? |
| IMAOs – anfetamina / MFD | Reacciones potencialmente mortales: crisis hipertensivas, hiperpirexia, hemorragia cerebral, convulsiones, etc. | Probablemente aumenta la norepinefrina en espacio sináptico Evitar asociación Puede haber reacciones de hipertensión hasta varias semanas después de interrumpir los IMAOs | Si |
| Metildopa con anfetaminas | Disminuye efecto antihipertensivo de metildopa Metildopa puede aumentar efectos presores de aminas simpaticomiméticas | Anfetaminas pueden actuar indirectamente desplazando la norepinefrina al lugar de acción Evitar combinación | ¿? |
| Norepinefrina - anfetaminas | Puede potenciar la respuesta presora a la norepinefrina | ¿Mecanismo? Aparentemente en personas con consumo de grandes cantidades (no se sabe si se produce en personas con tratamiento crónico en dosis normales) | ¿? |
| Anticonceptivos orales / MFD | Puede incrementar la acción y efectos colaterales del anticonceptivo oral (p.ej., retención de líquidos, acción diabetogénica, efecto hipertensor, riesgo de tromboembolismo) | Disminuye metabolismo hepático, tanto de los componentes estrogénicos como progestérgicos | ¿? |
| Fenotiacinas, haloperidol - anfetaminas | Anfetaminas pueden reducir los efectos antipsicóticos de fenotiacinas y haloperidol | ¿Mecanismo? Evitar asociación | Si |
| Antidepresivo tricíclicos - MFD | Disminuye los niveles séricos de tricíclicos | Inhibe metabolismo de antidepresivo La asociación puede exhibir mejora de los síntomas clínicos de los efectos adversos | ¿? |
| Acidificantes urinarios (cloruro de amonio, fosfato ácido de sodio) / anfetaminas | Aumenta eliminación de anfetaminas con descenso concomitante de la duración de la acción | El descenso del PH urinario evita la reabsorción tubular renal de anfetamina | Si |
| Alcalinizantes urinarios (bicarbonato de sodio, acetato de sodio, citrato potásico) / anfetaminas | Prolonga efecto de anfetaminas | Disminuye eliminación urinaria de anfetaminas no ionizadas. Evitar agentes alcalinizantes de orina, especialmente en casos de sobredosis | ¿? Si |

Modificado Guze y cols (1993)⁽¹¹⁵⁾.

Embarazo y lactancia ⁽¹⁰⁴⁾.

Embarazo

No se han efectuado estudios para determinar la inocuidad del metilfenidato en mujeres embarazadas; por lo tanto, MFD no debe administrarse durante el embarazo, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo al que puede verse sometido el feto.

Lactancia

Se desconoce si el principio activo de MFD o alguno de sus metabolitos pasan a la leche materna; por razones de seguridad, las madres lactantes no deben consumirlo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

MFD puede causar mareos y somnolencia. Por consiguiente, conviene proceder con cautela cuando se conduzcan o manejen máquinas y emprendan actividades de cierto riesgo.

Medicaciones No Estimulantes

Aproximadamente un 10 a 30% de los niños y adolescentes hiperactivos no responden a psicoestimulantes o no los toleran por sus efectos secundarios. La disminución del apetito, las alteraciones del sueño, el efecto rebote, la labilidad emocional, el empeoramiento de los tics comórbidos, el estigma social de una medicación controlada, y la preocupación de los padres por el potencial abuso; hacen que los medicamentos no estimulantes sean una buena opción terapéutica.

Pese a la largamente confirmada utilidad de los psicoestimulantes, hacia fines de la década de los 90', el 50% de los niños con DAH recibían una medicación no estimulante como parte del tratamiento para su trastorno de base ⁽¹⁰⁰⁾.

Si bien, por su efecto noradrenérgico y dopaminérgico, se han utilizado antidepresivos tricíclicos, bupropion, agonistas α -2, venlafaxina, IMAOs; la única medicación no estimulante para DAH que tienen respaldo suficiente con estudios a doble ciego, placebo controlado es la atomoxetina (Strattera) ⁽⁵⁾. En la tabla 28 se observan algunas medicaciones no estimulantes útiles en TDAH.

Tabla 28. Medicaciones No Psicoestimulantes y Utilidad en TDAH

| Utilidad Clínica en TDAH | Tipo de Fármaco |
|---------------------------------|--|
| Comprobadamente efectivo | Atomoxetina, tricíclicos, bupropión |
| Eficaz pero poco aconsejable | Antipsicóticos clásicos y atípicos, carbamezepina, IMAOs [incluye moclobemida] |
| Probablemente efectivo | Agonistas α -2 adrenérgicos (clonidina), Venlafaxina |
| Posiblemente efectivo | Bloqueadores B-adrenérgicos |
| Dudoso (estudios insuficientes) | Modafinilo, Reboxetina, Anticonvulsivantes |
| Probablemente inefectivos | ISRS, yerba de San Juan, cafeína |
| Potencialmente deletéreos | Litio, benzodiazepinas |

Modificado de Soutullo y cols (2007) ⁽⁵⁾.

La atomoxetina, disponible desde el 2003, es el primer fármaco no estimulante aprobado para TDAH, y la primera medicación aprobada para el DAH del adulto. Su mecanismo de acción radica en su potente acción como inhibidor selectivo del transportador presináptico de noradrenalina, por lo que inhibe su recaptura. Como a nivel prefrontal, el transportador de NA recapta además DA, eleva los niveles de ambos neurotransmisores. Teóricamente no afectaría los niveles de NA ni DA en el núcleo accumbens ni en el estriado, zonas respectivamente relacionadas con el potencial de abuso y con el control de los movimientos (tics). Por ello, no produciría efectos euforizantes de recompensa ni tampoco incrementaría el riesgo de tics.

Tras ser absorbida, la atomoxetina se metaboliza vía hepática por el sistema citocromo P450-2D6 y se excreta por la orina. Su vida media en plasma es aproximadamente de 4 horas en metabolizadores rápidos y de 19 horas en metabolizadores lentos, con una media de 10 a 12 horas para población general. Los medicamentos con potencial inhibitorio del citocromo como la fluoxetina, paroxetina y quinidina pueden incrementar la vida media de la atomoxetina, siendo necesario reducir las dosis.

La dosis mínima es 0.5 mgs/kg/día, debiendo aumentarse transcurrido unos 10 a 14 días para ajustar según necesidad. Con ello, se evitan efectos secundarios, principalmente de tipo gastrointestinal como dolor abdominal y náuseas o vómitos. Preferentemente su uso se recomienda por la mañana como monodosis, aunque puede repartirse en una dosis AM y PM (pero con menor eficacia). En general, dosis de 0.5, 1.2 y 1.8 mgs/kg/día, obtendrían una mejoría del 62, 78 y 85% respectivamente sobre los síntomas basales, lo que indica una respuesta dosis dependiente. La dosis de más utilidad sería 1.2 mg/kg/día, y la dosis máxima recomendada a la fecha es de hasta 2.0 mgs/kg/día ⁽⁵⁾. Además de ser una buena herramienta en pacientes que no han respondido a psicoestimulantes - la atomoxetina - sería una excelente opción en aquellos casos de comorbilidad con tics o patología de ansiedad importante ⁽⁵⁾. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) como la desipramina, imipramina, clomipramina y nortriptilina han demostrado su utilidad en DAH; aunque se reservan como segunda por su efecto cardiovascular inductor de arritmias y por sus efectos colinérgicos. Su uso probablemente sea razonable en pacientes resistentes, que hayan fracasado al uso de uno o dos psicoestimulantes y de atomoxetina. Estos medicamentos actuarían sobre los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos, inhibiendo la recaptura de los neurotransmisores y evitando su reingreso y degradación. Por otra parte, la unión a receptores presinápticos incrementan la concentración de NA en el espacio. A nivel postsináptico, se unen al receptor α -1, que se traduce en un aumento de la actividad de los receptores postsinápticos. Algo similar ocurre con serotonina, que no tendría un rol relevante en TDAH ^(5,110).

El efecto positivo de los tricíclicos se centra en el manejo de la hiperactividad e impulsividad; y se hace extensivo a las comorbilidades con trastornos de ansiedad, tics, depresión, y a condiciones como enuresis, bulimia nerviosa; patologías que no afectarían los efectos de los tricíclicos sobre el TDAH ⁽¹¹⁶⁾. En la tabla 29 se observa el uso de los ATC en TDAH.

Tabla 29. Uso de Antidepresivos Tricíclicos en TDAH.

| Uso de Antidepresivos Tricíclicos en TDAH |
|---|
| Fracaso en responder a psicoestimulantes o bien intolerancia por efectos adversos |
| Alto riesgo de abuso o tráfico de drogas estimulantes |
| Exacerbación de un desorden de tics o Gilles de la Tourette por uso de estimulante |
| Presencia de comorbilidad psiquiátrica: trastorno depresivo, ansioso, bulimia |
| Enuresis |
| Como preferencia por cubrir en forma continua los síntomas del TDAH sin efecto “rebote” |
| Bajo riesgo de cardiotoxicidad (por antecedentes personales y familiares) |

Modificado de Cozza y cols. (2004) ⁽⁵⁸⁾.

Se administran una vez al día por su vida media prolongada (12 horas), sin necesidad de un refuerzo durante el día ⁽⁵⁾. Los más estudiados han sido la imipramina y desipramina, con tasas de respuesta que según reportes que fluctúan entre el 60 a 90%. Las dosis útiles varían entre 2 a 5 mgs/kg/día para las aminas terciarias (amitriptilina, protriptilina, imipramina y clomipramina) y entre 1 a 3 mg/kg/día para las secundarias (desipramina y nortriptilina). Para el caso de la imipramina, una dosis adecuada es de 1 a 1.5 mgs/kg/día ^(5,117). Los tricíclicos en combinación con psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH podrían ser una buena estrategia para el manejo de la pérdida de peso y del insomnio secundario a estimulantes ⁽¹¹⁶⁾. Los efectos adversos son un factor en contra los tricíclicos. Particularmente la condición cardiovascular debe ser evaluado y monitorizado. Si bien los reportes de muerte súbita son anecdóticos, existe evidencia de hipotensión postural, arritmias y de reducción de la velocidad de conducción eléctrica con prolongación del segmento QTc. Por otra parte, el efecto histaminérgico induciría sedación; y el efecto colinérgico boca seca, visión borrosa y estreñimiento) ⁽⁵⁾.

Por su parte, la intoxicación tanto accidental como voluntaria (intento de suicidio) puede ser de alto riesgo por la cardiotoxicidad, situación que debe ser evaluada en cada paciente antes de prescribir tricíclicos ⁽¹¹⁶⁾.

Los cambios del ECG se hacen evidentes a partir de la 5ta semana de tratamiento. Por lo tanto, debe evaluarse los pacientes antes de iniciar tratamiento, con mayor énfasis transcurridas las primeras 5 semanas y cada vez que se incrementen las dosis. Hay quienes son incluso más estrictos y sugieren controles cada 3 a 4 meses como monitorización rutinaria. Un ECG normal, debe tener un QTc menor a 450 mseg, un PR menor de 200 mseg, y el pulso menor de 110 a 130 x minuto ⁽⁵⁾. Otras condiciones secundarias a tricíclicos son el compromiso cognitivo leve como efecto anticolinérgico central neurotóxico, con dificultad para retener y olvido frecuente de algunas palabras “difíciles”, y el viraje farmacológico a manía ⁽¹¹⁶⁾.

Entre los antidepresivos no tricíclicos, el más utilizado es el bupropión (Wellbutrin ®) ⁽¹¹⁰⁾.

Como molécula ha sido útil en depresión, bulimia (aunque el riesgo de convulsión limiten su uso) ⁽¹¹⁸⁾, en tratamiento antitabáquico ⁽¹¹⁹⁾, y en dependencia a la cocaína ⁽¹¹⁶⁾.

El efecto agonista dopaminérgico y noradrenérgico del bupropion serían de utilidad en DAH. Se comercializa en comprimidos de 150 mgs. Su vida media de 20 horas y se metaboliza por vía hepática ^(5,116).

El uso de bupropión debe evitarse junto a carbamazepina y cimetidina (incrementa sus niveles), con IMAOs (por crisis hipertensiva), con levodopa (por confusión, alucinaciones y discinesias), con litio (alteraría los niveles del estabilizador), y con fluoxetina (se han descrito casos de delirium y convulsiones) ⁽⁵⁾.

Aunque la eficacia es menor que el MFD, se han realizado estudios con resultados favorables en niños como en adultos. La dosis por peso para el caso de los niños es de 3 a 6 mg/kg/día (media de 3.3 mg/kg/día), mejorando tanto la hiperactividad como la agresividad, con un efecto posible sobre lo cognitivo y atencional (pero en menor grado que los psicoestimulantes). Suele administrarse dos veces al día, y el efecto se hace evidente al cabo de 6 a 8 semanas ⁽⁵⁾.

En general, el bupropión es bien tolerado. No tiene efecto sobre la presión arterial ni produciría somnolencia o sedación durante el día (como los tricíclicos). Los efectos secundarios más frecuentes son nerviosismo, temblor, dolor de cabeza, náuseas, disminución del apetito e insomnio (los dos últimos por efecto dopaminérgico; por ello, la dosis de la tarde se sugiere a las 17 horas y no por la noche). También se ha observado en Gilles de la Tourette exacerbación de los tics ⁽⁵⁾.

Debe evaluarse el riesgo de convulsiones, efecto que se observa en aproximadamente el 0.4% de los pacientes. Dicho riesgo es dosis dependiente (dosis superiores a 450 mgs/día o a 150 mgs por cada toma). Del mismo modo, el efecto sería mayor en pacientes con historia previa de convulsiones y en trastornos de la alimentación (que induzcan vómitos). Por su parte, el riesgo de convulsiones disminuye si la dosis se incrementa lentamente y si se evita administrar dos dosis con menos de 4 horas de diferencia ⁽⁵⁾. Otros antidepresivos utilizados son venlafaxina y reboxetina, particularmente por el efecto noradrenérgico. Los ISRS no serían de utilidad en DAH ⁽⁵⁾. Entre los estabilizadores del ánimo, la carbamazepina ha demostrado su eficacia ⁽¹²⁰⁾, probablemente por mejorar síntomas como la impulsividad y la agresividad (extensible a cualquier tipo de patología de expresión conductual) ⁽¹¹⁶⁾.

Los antipsicóticos clásicos y atípicos también han sido de utilidad, aunque los efectos extrapiramidales pueden complicar el tratamiento ⁽¹¹⁶⁾. Estudios de fines de los años 60' y 70' demostraron que la clorpromazina era útil en reducir síntomas de hiperactividad motora, sin superioridad por sobre los psicoestimulantes. Con haloperidol se ha observado mejora superior a placebo y similar a MFD en hiperactividad motora, aunque dosis superior a 0.05 mg/kg/día interfería en los procesos cognitivos. La asociación MFD y tioridazina lograría reducir las puntuaciones de hiperactividad evaluadas por los padres más que el MFD o la tioridazina en monoterapia, sin mejora en los aspectos cognitivos y atencionales. Probablemente esta asociación sea especialmente efectiva por el efecto más prolongado del antipsicótico que cubriría horarios de la tarde –período de observación de los padres. Sin embargo, en el estudio aparecieron efectos secundarios como enuresis, hiperfagia y sedación ⁽¹²¹⁾. En Chile, se han utilizado con frecuencia la tioridazina, el neuleptil y desde hace algunos años la risperidona; particularmente en preescolares, para el control de la hiperactividad, agresividad, desobediencia e impulsividad, aprovechando las garantías de las presentaciones en gota.

Como fármaco de tercera línea, la clonidina, es un agonista α_2 – noradrenérgico utilizado como antihipertensivo, cuya acción en psiquiatría se sustenta desde la liberación de NA. Su vida media varía según la edad [± 14 horas en adultos, ± 10 horas en adolescentes, ± 5 horas en niños]; y su efecto conductual dura entre 3 a 6 horas, debiendo administrarse 3 a 4 veces al día, lo que afecta directamente su adherencia. En DAH su acción es débil, disminuye la hiperactividad, mejora la tolerancia a la frustración, disminuye la agresividad y por su efecto sedante facilita la conciliación del sueño. La dificultad atencional mejoraría en menor cuantía, y el efecto sobre el déficit motivacional o los problemas de organización (parte de la función ejecutiva) sería mínimo ⁽¹¹⁶⁾. Su utilidad radica en pacientes cuya comorbilidad es con trastornos de la conducta o desorden de tics. Sus efectos secundarios son: sequedad de la boca (40%), somnolencia (33%), mareos por hipotensión ortostática (16%), sedación (10%), debilidad (10%), fatiga (4%).

En Chile se comercializa con el nombre Catapresan[®], debiendo utilizarse 0.05 mgs x noche al comenzar el tratamiento, con dosis finales entre 0.15 a 0.30 mgs/día en 2 a 3 dosis ^(5,110).

Uso de supuestas Pruebas “Diagnósticas” o “Terapéuticas” en el TDAH

Tal como existe el gravísimo error conceptual de medir niveles plasmáticos de Litio (Litemia) en pacientes que no utilizan dicho fármaco, para así establecer un supuesto diagnóstico de Bipolaridad basado en los nulos niveles plasmáticos encontrados, en el caso del Metilfenidato se produce otro error frecuente de similar magnitud: es frecuente la indicación de una dosis única o de un par de dosis para establecer o comprobar el diagnóstico o predecir una eventual respuesta basado en una supuesta presencia o ausencia de respuesta a una o unas pocas dosis. Dado todo lo expuesto, el diagnóstico del TDAH es clínico (no existen dichas pruebas diagnósticas o terapéuticas), el mecanismo de acción de todas las medicaciones utilizadas en la actualidad para el tratamiento del TDAH requiere el uso constante y prolongado de la medicación (pese a que algunos efectos, especialmente los relativos al control inhibitorio motor, pueden ya observarse con una o escasas dosis en especial de Metilfenidato, son los efectos a largo plazo los que tiene habitualmente un mayor impacto en la vida de los pacientes (beneficios a nivel del funcionamiento académico, social y laboral, o sea no sólo evaluar la mejoría sindromática o sintomática, sino que evaluar la mejoría funcional, esta última muchísimo más cercana los problemas reales de las personas afectadas por esta condición).