



TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD: ACTUALIDAD FARMACOLÓGICA.

Trabajo de Fin de Grado. Convocatoria Junio 2015.

Autor: Miguel Ángel González Jiménez.

Tutor: Mario Fernández Román.

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3-4
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
4. DESARROLLO Y DISCUSIÓN.....	5-14
a. TRATAMIENTO CON ESTIMULANTES.....	5-9
b. TRATAMIENTO CON NO ESTIMULANTES....	9-14
5. CONCLUSIONES.....	15
6. BIBLIOGRAFÍA.....	15-20

1. RESUMEN:

El TDAH es una enfermedad conductual de características variables con alta prevalencia entre la población infantil. Se comenzó a tratar a principios del siglo XX con estimulantes, siendo actualmente aun el tratamiento de primera elección. Este tratamiento está enfocado al control de los síntomas con el fin de que el sujeto pueda llevar una vida lo más normal posible.

En cuanto al tratamiento con estimulantes los más importantes y únicos aprobados para esta indicación son el metilfenidato y la lisdexanfetamina, que han demostrado en múltiples estudios frente a placebo un claro control de la sintomatología.

En cuanto al tratamiento con no estimulantes, solo está aprobada la atomoxetina para esta indicación a pesar de que existen gran cantidad de principios activos, que han demostrado ser efectivos en el control de los síntomas, pero menos seguros, por presentar más efectos secundarios.

Se están estudiando nuevas alternativas farmacológicas con la intención de mejorar aspectos terapéuticos importantes, como la posología y vía de administración (parches transdérmicos) disminución de efectos secundarios como euforia, insomnio y efectos a largo plazo; así como la mejoría de la adherencia por parte del paciente.

2. INTRODUCCIÓN:

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un síndrome que comienza en la niñez y consiste en una conducta que se caracteriza por grados variables de hiperactividad, falta de atención e impulsividad. Los niños con este síndrome se distraen fácilmente y tienen dificultad para finalizar tareas; además otras características asociadas son baja tolerancia a la frustración, estados anímicos inestables y comportamiento provocador o desafiante ⁽¹⁾. Se inicia en la infancia, con una elevada prevalencia a nivel mundial (8%-12%) ⁽²⁾. Según estudios de seguimiento a niños con

TDAH hasta el 75% de los individuos continúa presentando los síntomas durante la edad adulta. ⁽³⁾

En el año 1902 George Still, un pediatra británico, realizó la primera descripción científica de conductas impulsivas y agresivas y, de lo que él denominaba “defectos del control moral”. En los años 20 y 30 destacaron los estudios de Hohman, Khan y Cohen, que indicaban que tras problemas cerebrales como una encefalitis o una lesión cerebral se producían los mismos síntomas observados por Still en sus “niños impulsivos”, por lo que en este momento se atribuyó la hiperactividad a una enfermedad neurológica. En 1937, Charles Bradley llevó a cabo el primer estudio sobre la acción de un estimulante, la Benzedrina® (anfetamina), para tratar a niños hiperactivos. Las conclusiones fueron claramente positivas en lo que respecta a los síntomas. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾

A pesar de que los factores causales del TDAH no están todavía completamente identificados, los datos aportados por los estudios realizados hasta la actualidad señalan como candidatos tres sistemas de neurotransmisión: el dopaminérgico, noradrenérgico y, recientemente, también el serotoninérgico. Se ha implicado también, entre otros sistemas biológicos, factores neurotróficos como: "Brain-Derived Neurotrophic Factor" (BDNF). ⁽⁶⁾

Los estudios genéticos pueden aportar información acerca de las causas neurobiológicas del TDAH y ayudar a diferenciarlo de otros trastornos neuropsiquiátricos ⁽⁷⁾.

Actualmente el tratamiento para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad combina psicoterapia con terapia farmacológica, la terapia farmacológica de primera elección es a base de estimulantes centrales como el metilfenidato o la dexanfetamina. Así, los objetivos de este trabajo son:

- Hacer una revisión del tratamiento a base de estimulantes y aquellos otros alternativos que existan, que se englobarán en un solo grupo de “no estimulantes”.
- Revisar estudios que comparen la efectividad y seguridad de las diferentes terapias farmacológicas.
- Demostrar la adquisición de las competencias, necesarias para la adquisición de las diferentes capacidades, conocimientos, habilidades y pensamientos que de manera integral conforman al estudiante como un profesional cualificado.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

Durante el periodo de prácticas del Grado en Farmacia, se llevó a cabo una revisión bibliográfica en fuentes primarias, secundarias y terciarias sobre el estado general del conocimiento de los tratamientos para el déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Este trabajo se ha focalizado en estudios que comparan los distintos tratamientos empleados en dicho trastorno, con el fin de conocer tanto su eficacia y su seguridad como las posibles diferencias entre ellos. También se ha hecho una revisión bibliográfica sobre las últimas tendencias terapéuticas.

En primer lugar, se establecieron unos objetivos y se investigó a nivel general la epidemiología, etiología y factores predisponentes de la TDAH, para lo cual se recurrió a bibliografía especializada, así como a artículos científicos publicados en inglés y español de diferentes bases de datos. Posteriormente, se centró la búsqueda en las alternativas de tratamiento, que a continuación se investigaron con mayor profundidad.

Finalmente, el presente trabajo está estructurado en dos apartados: tratamiento con estimulantes y con no estimulantes, incluyendo nuevas posibles alternativas en periodo de investigación.

4. DESARROLLO Y DISCUSIÓN:

4.1. TRATAMIENTO CON ESTIMULANTES:

- El metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños a partir de 6 años y adolescentes cuando otras medidas han demostrado ser insuficientes. El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños. El diagnóstico debe realizarse según los criterios del DMSIV (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) o las directrices de la ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas, sino que la decisión de usar el medicamento debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad.
(7).

El hidrocloreto de metilfenidato es un estimulante suave del sistema nervioso central. El mecanismo de acción terapéutico se desconoce. Se piensa que el metilfenidato bloquea la receptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica aumentando su liberación en el espacio interneuronal. Como reacciones adversas se ha observado inquietud y nerviosismo, anorexia, y cierto retraso en el crecimiento y cefalea, son más raros los síntomas cardiovasculares que en el caso de los antidepresivos tricíclicos.

Este medicamento está disponible en dos formas; comprimidos de liberación inmediata, en los que hay que repetir la toma tres veces al día, y comprimidos de liberación prolongada, que constan de dos componentes entre ellos uno de liberación inmediata que proporciona una concentración inicial máxima de principio activo en aproximadamente 1 a 2 horas y otro de liberación prolongada, que se libera gradualmente durante las siguientes horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 5,5-8 horas, posteriormente y de forma gradual disminuyen los niveles plasmáticos. Están pendientes de revisión y aprobación los parches de liberación transdérmica de metilfenidato que han demostrado ser eficaces en comparación con el placebo, se ha demostrado que son igual de efectivos que los comprimidos de liberación sostenida, y la incidencia de los efectos secundarios es también similar ⁽⁸⁾.

El metilfenidato es una mezcla racémica compuesta de ambos isómeros, siendo más potente el isómero D. En tres estudios realizados comparando la efectividad en el control de los síntomas de la forma de liberación inmediata de metilfenidato y la de liberación retardada en niños, se comprobó que no había diferencias significativas en el control de los síntomas, siendo claramente mejor controlados los síntomas en comparación con los grupos placebo ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾. En otro estudio realizado en Canadá comparando la efectividad del isómero L-, con el D-, con una mezcla de ambos y con placebo, se comprobó que el responsable principal de la acción farmacológica es el isómero D-, no obstante la presencia del isómero L- no limita la acción farmacológica ni farmacocinética del isómero más potente. ⁽¹²⁾

- Otro fármaco utilizado en el tratamiento del TDAH es la pemolina, que es un estimulante moderado del sistema nervioso, los estudios en animales sugieren que el efecto estimulante está mediado a través de mecanismos dopaminérgicos centrales, posiblemente bloqueando el mecanismo de recaptación presente en las neuronas dopaminérgicas. El inicio de acción es gradual y el beneficio clínico puede no ser

evidente hasta la tercera semana de tratamiento. La pemolina tiene una débil acción simpaticomimética, con actividad menor en la periferia. Este fármaco ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del TDAH, y se ha observado una mejora significativa de los síntomas. Sin embargo, la pemolina posee un alto riesgo de hepatotoxicidad pudiendo causar disfunción hepática incluyendo hepatitis autoinmune, ictericia, y enzimas hepáticas elevadas (TGO, TGP y LDH en suero). Estas alteraciones en las pruebas de la función hepática se observan por lo general después de varios meses de tratamiento. A causa de esto actualmente está en desuso y como mucho se relega a un tratamiento de segunda línea⁽¹³⁾. En estudios realizados en Estados Unidos comparando la efectividad de la pemolina con el metilfenidato, y la pemolina con la dexanfetamina en niños con hiperactividad y disfunción cerebral mínima se vio que había escasas diferencias en el control de los síntomas o ninguna, siendo los tres fármacos prácticamente igual de efectivos.^{(14) (15) (16)}

- La dexanfetamina se ha utilizado ampliamente durante toda la historia para multitud de indicaciones y actualmente su uso está aprobado para el tratamiento del TDAH. En el caso de España está aprobada la lisdexanfetamina, un profármaco de la dexanfetamina que se hidroliza primordialmente en los eritrocitos para ejercer su acción farmacológica. Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas no catecolaminas con capacidad de estimular el sistema nervioso central. El mecanismo de acción terapéutica no se conoce totalmente, sin embargo se piensa que actúa bloqueando la reabsorción de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica, aumentando la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneural. En general se observan los efectos secundarios típicos de los estimulantes centrales; pérdida de apetito y peso, insomnio, nerviosismo, cefalea y boca seca⁽⁸⁾. Este fármaco ha sido aprobado recientemente en España y actualmente su uso no está tan extendido como el del metilfenidato.

Existe una gran cantidad de estudios sobre la efectividad de la anfetamina: En un estudio realizado en 1976 sobre la efectividad comparada de la levoanfetamina y la dextroanfetamina en niños con disfunción cerebral mínima, se comprobó que el isómero más potente y que ejerce un mejor control de los síntomas es la dextroanfetamina, siendo menos efectivo el isómero levo aislado y la mezcla racémica de ambos isómeros⁽¹⁷⁾.

Posteriormente se ha comparado la efectividad de la dextroanfetamina con el metilfenidato. En un estudio realizado a individuos con el síndrome de Tourette, se vio

que ambos fármacos exacerbaban los tics, pero el metilfenidato fue ligeramente mejor tolerado que la dexanfetamina, presentando ambos fármacos un control de la hiperactividad parecido ⁽¹⁸⁾. En otro estudio comparativo de ambos fármacos, con el fin de demostrar que existen individuos que no responden a la medicación estimulante, se dio el caso en un sujeto que no presentó control de los síntomas, en cambio en el resto el control de los síntomas fue patente con ambos fármacos con una efectividad similar ⁽¹⁹⁾. En otro estudio que comparaba ambos fármacos en el control de la sintomatología típica del TDAH, se vio que la ansiedad fue el único síntoma que se controló ligeramente mejor con el metilfenidato que con la dexanfetamina, no obstante la mayoría de los padres de los niños que realizaron el estudio prefirió el metilfenidato en lugar de la dexanfetamina ⁽²⁰⁾.

En otro estudio en niños con TDAH que cursa con agresividad, se vio una modesta mejora de este síntoma de igual magnitud con ambos fármacos ⁽²¹⁾. También se comprobó una eficacia similar en el control del comportamiento en un estudio que pretendía comprobar si los fármacos estimulantes cambiaban en algo el metabolismo cerebral de la glucosa, demostrándose que no ⁽²²⁾.

- El modafinilo es otro fármaco estimulante. Su mecanismo de acción se desconoce y no se sabe exactamente porque favorece la alerta ya que el modafinilo no es un agonista del receptor de dopamina de acción directa, los datos indican que se une al transportador de dopamina e inhibe su recaptación. También se une al receptor de noradrenalina e impide su recaptación. A diferencia de los estimulantes psicomotores clásicos como anfetamina y metilfenidato que aumentan la activación neuronal del cerebro, el modafinilo afecta predominantemente a las regiones cerebrales implicadas en la regulación de la excitación, sueño, alerta y vigilia ⁽⁷⁾. Este fármaco fue inicialmente formulado para tratar la narcolepsia, y actualmente es la única indicación que presenta; pero al ser un estimulante que no ejerce efectos eufóricos ha sido estudiado para el tratamiento del TDAH, aunque parece ser más efectivo el tratamiento en niños a dosis altas que en adultos. Un estudio llevado a cabo con comprimidos de liberación prolongada de modafinilo frente a placebo en niños, demostró una mejora importante en los síntomas del TDAH siendo en general bien tolerado por los pacientes ⁽²³⁾. Los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza, pérdida de apetito e insomnio. Aún no ha sido aprobado en esta indicación, ya que son necesarios estudios más completos, debido a que en uno de los estudios realizados para el tratamiento de la narcolepsia se produjo un

episodio grave de reacción cutánea o síndrome de Stevens-Johnson⁽²⁴⁾. Aun así sus características hacen que probablemente sea más empleado en un futuro.

4.2. TRATAMIENTO CON NO ESTIMULANTES:

- Los antidepresivos tricíclicos (TCA) son fármacos que se han utilizado en ocasiones en el tratamiento de los síntomas del TDAH como tratamiento de segunda línea. Estos fármacos actúan inhibiendo la recaptación presináptica de noradrenalina, dopamina y serotonina, aumentando sus concentraciones en la hendidura sináptica. También antagonizan los receptores muscarínicos de acetilcolina, los receptores del GABA-A y los receptores de histamina H1 y H2 a nivel central. También actúan a nivel cardiovascular bloqueando los canales rápidos de sodio, la salida de potasio y disminuyendo la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Además, antagonizan los receptores alfa-1 adrenérgicos postsinápticos, lo que puede provocar una serie de alteraciones a nivel cardiovascular, como hipotensión, inotropismo negativo, prolongación del intervalo QT y arritmias.

Estos fármacos, al actuar a tantos niveles, presentan gran cantidad de interacciones farmacológicas lo que, unido al riesgo de intoxicación y los efectos adversos, hacen que este mucho más extendido el uso de metilfenidato⁽⁷⁾.

En cuanto a los estudios que comparan un antidepresivo tricíclico con otros fármacos, se han encontrado algunos ejemplos, aunque son estudios antiguos cuyos resultados no son concluyentes; existe un estudio en el que se compara la eficacia del tratamiento con desipramina, metilfenidato y una combinación de ambos tratamientos con el grupo placebo en niños con TDAH. Se vio que el metilfenidato por sí solo mejora la vigilia, y que ambos fármacos afectan positivamente a la memoria a corto plazo y a la resolución de problemas visuales. Se concluyó que los efectos separados y combinados de ambos fármacos están relacionados con una mejora cognitiva específica⁽²⁵⁾.

En un estudio comparativo de la imipramina con el metilfenidato durante un año de seguimiento no se encontraron diferencias destacables en el control de los síntomas⁽²⁶⁾; en cambio en otro estudio los resultados se decantan favorablemente hacia la imipramina⁽²⁷⁾.

Numerosos estudios han sido llevados a cabo para valorar la eficacia de los antidepresivos tricíclicos en el control de los síntomas del TDAH en comparación con el

placebo. En cuanto a la desipramina; se comparó su eficacia respecto al placebo en individuos con enfermedades mentales concomitantes como depresión grave, problemas de ansiedad o trastornos de la conducta, y en individuos con TDAH que no cursasen con ninguna enfermedad mental, los resultados fueron positivos en todos los casos por lo que se concluyó que la desipramina no es selectiva solamente para tratar TDAH con enfermedades concomitantes, sino que es igual de efectiva en casos de TDAH normal e incluso en casos de complicados de TDAH con otros trastornos mentales⁽²⁸⁾. En otro estudio se vio que el tratamiento con desipramina produce cierta disminución de la habilidad motora, característica que comparte con el resto de antidepresivos tricíclicos, siendo esta una de las pocas limitaciones clínicas. Se demostró también un aumento de la habilidad cognitiva, característica que comparte con los estimulantes ⁽²⁹⁾.

En el caso del síndrome de Tourette, como ya se ha mencionado antes, los estimulantes producen una exacerbación de los tics. Se realizó un estudio clínico para comprobar si la clonidina y la desipramina modificaban la conducta de individuos con TDAH y síndrome de Tourette. Los resultados en todos los aspectos fueron más favorables para la desipramina, comparándola con la clonidina y el placebo. En cuanto a los tics, ninguno de los dos fármacos produjo un empeoramiento de estos, si se observó cierta mejoría poco significativa en el caso de la desipramina, y ninguna modificación en el caso de la clonidina. Se concluyó que la desipramina debe ser de elección en el caso de TDAH con síndrome de Tourette ⁽³⁰⁾.

Sin embargo hay otros ensayos que han demostrado que la imipramina no es efectiva en niños que no responden al tratamiento con metilfenidato ⁽³¹⁾ y aunque en otro estudio comparando la imipramina con placebo se observaron ciertos progresos en algunos aspectos, en otros no ⁽³²⁾. Así, debido a que los resultados de estos estudios son inconclusos, es complicado tenerla en cuenta como alternativa de tratamiento.

- La clonidina es un agonista noradrenérgico alfa-2 que se cree que actúa en el TDAH mediante la afectación de la transmisión noradrenérgica en el cortex frontal. Está autorizada para tratar la hipertensión, las migrañas y el sangrado en la menopausia ⁽⁷⁾. Es utilizado en ocasiones en el TDAH a pesar de la limitada evidencia clínica de su efectividad, ya que los estudios no son concluyentes. Se observó que la clonidina es más efectiva frente a la hiperactividad que frente al déficit de atención, pero se mostró como una alternativa posible a los niños que no responden adecuadamente al metilfenidato ⁽³³⁾. Las últimas tendencias parecen sugerir que la clonidina puede ser útil en el tratamiento

de los síntomas de impulsividad y sobreactividad debido probablemente a sus efectos sedativos. No obstante, el mínimo impacto sobre la actitud académica y la gran cantidad de efectos secundarios como sedación, dolor de cabeza, depresión e hipertensión de rebote la han convertido en un tratamiento de segunda línea reservado exclusivamente para individuos que no responden a la medicación normal o a los individuos que tienen un trastorno de tics concomitante⁽³⁴⁾.

- La atomoxetina es un inhibidor potente de los transportadores presinápticos noradrenérgicos. Inicialmente fue desarrollada como antidepresivo por su menor tasa de efectos secundarios anticolinérgicos comparándola con los antidepresivos tricíclicos, aunque el auge de la fluoxetina la relegó al tratamiento del TDAH.

Los antidepresivos tricíclicos se han utilizado para esta indicación en todo el mundo a pesar de no estar autorizados para ello, debido a las evidencias clínicas existentes pero el problema es la gran cantidad de efectos adversos que causan. La atomoxetina será la solución a este problema ya que tiene un perfil de efectos adversos menor, y, aunque tarda más tiempo en apreciarse los efectos que con los estimulantes normales, estabiliza el humor y mejora el insomnio. Numerosos estudios en EEUU han demostrado la eficacia de la atomoxetina en el control del comportamiento y la atención ^{(35) (36) (37)} por lo que está aprobada su indicación para el tratamiento de los síntomas del TDAH y se utiliza como alternativa de primera línea a los estimulantes, sobre todo metilfenidato, en los casos en los que no exista respuesta adecuada a este o cuando el TDAH transcurre con ansiedad o problemas de tics, así como los casos en los que se produzcan problemas para dormir o cuando haya antecedentes de abuso de tóxicos, ya que otro estudio demostró que más del 40% de los pacientes que no respondían a las dosis normales de metilfenidato, si lo hicieron con la terapia a base de atomoxetina⁽³⁸⁾.

Los efectos secundarios más típicos de la atomoxetina son: sedación y pérdida de apetito o irritación gastrointestinal, también se han dado casos de sequedad bucal y palpitaciones. Para disminuir la frecuencia de estas se recomienda en la primera semana de tratamiento tomar solo la mitad de la dosis. Solo se han descrito dos reacciones adversas graves relacionadas con atomoxetina; disfunción hepática grave e ideas suicidas ⁽³⁹⁾.

Recientemente se está estudiando la terapia combinada de atomoxetina y metilfenidato, y parece ser que es más segura la combinación y más efectiva, a pesar de ello la

limitación de los estudios encontrados es muy grande debido al pequeño tamaño de muestra, por lo que los resultados no se pueden considerar concluyentes ⁽⁴⁰⁾.

- El bupropion es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina. Está autorizado como medicación de apoyo para dejar de fumar y no está autorizado su uso en menores de 18 años. Es responsable de gran cantidad de efectos adversos como boca seca, insomnio, dolor de cabeza... está contraindicado en antecedentes de abuso de drogas o en bulimia y anorexia nerviosa ⁽⁷⁾. En los estudios encontrados que comparan la efectividad del bupropion con placebo se ha demostrado una respuesta favorable a este fármaco ⁽⁴¹⁾. En cuanto a la comparación con metilfenidato, los resultados son claros: el bupropion es igual de efectivo en niños y adolescentes que el metilfenidato en el control de los síntomas del TDAH ⁽⁴²⁾, siendo más aconsejado su uso con otras enfermedades mentales concomitantes.

En una revisión en el que se compara la eficacia de la atomoxetina, bupropion, metilfenidato y lisdexanfetamina en el control de los síntomas del TDAH, se concluye que de estos fármacos el que presenta peor control de los síntomas es el bupropion, en el caso de la atomoxetina y metilfenidato se observa una modesta mejora de los síntomas, y con la lisdexanfetamina una mejora importante.

En cuanto a la adherencia al tratamiento, el fármaco mejor tolerado es el metilfenidato siendo el que menos abandonan los pacientes, estando los otros tres en niveles parecidos de tasa de abandono del tratamiento ⁽⁴³⁾.

- También se han utilizado en ocasiones algún antipsicótico atípico como la risperidona, que se cree que actúa como antagonista del receptor D2 y 5HT2A, pero la falta de estudios y de evidencia clínica de su efectividad, aparte de los efectos adversos que pueden provocar desaconsejan su uso en el tratamiento del TDAH al no ser que curse con esquizofrenia, trastorno bipolar u obsesivo compulsivo. Las reacciones adversas más comunes son; ganancia de peso, apetito incrementado y desequilibrios metabólicos.

- La tianeptina se ha propuesto como nueva alternativa en el tratamiento de la sintomatología del TDAH como alternativa a la clonidina, ya que carece de los efectos secundarios, sobre todo relacionados con hipotonías, típicas de la clonidina. Además tiene una vida media de excreción mayor, menos efectos sedativos y una diana terapéutica más selectiva, pues es un antidepresivo tricíclico que actúa potenciando la actividad eléctrica de las células piramidales del hipocampo y acelera la recuperación de

su actividad tras la inhibición funcional. También se ha observado un aumento de la recaptación de serotonina en las neuronas de la corteza y el hipocampo. Su uso está aprobado como antidepresivo, ocupando una posición intermedia entre los antidepresivos sedantes y los estimulantes. No afecta ni al estado de alerta, ni al sistema colinérgico. Los efectos se aprecian de 7 a 14 días después de comenzar el tratamiento por vía oral ⁽⁷⁾. Un estudio realizado en Italia en 2004 sobre la efectividad de la tianeptina, arrojó resultados prometedores, ya que los sujetos, todos adultos, refirieron una mejora general de los síntomas, incluyendo la hiperactividad, desatención y factores de inmadurez. ⁽⁴⁴⁾

- La moclobemida es otro fármaco que se ha utilizado ocasionalmente como tratamiento de segunda línea en el TDAH, es un inhibidor reversible selectivo de la monoaminoxidasa de tipo A (RIMA), se emplea en el tratamiento de la depresión y la fobia social. Este fármaco, al ser selectivo, no requiere tantas restricciones en la dieta como los IMAO no selectivos, pero a pesar de ello se recomienda no consumir grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (comidas y bebidas fermentadas, como quesos curados, cerveza o vino) ⁽¹⁾.

La moclobemida ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la sintomatología del TDAH en dos pequeños ensayos pero a pesar de ello existen alternativas más eficaces y seguras para el tratamiento del TDAH y mejor toleradas por los pacientes ⁽⁴⁵⁾.

- Actualmente se encuentran en estudio dos fármacos no estimulantes para tratar el TDAH; la guanfacina de liberación sostenida, que es un agonista de los receptores alfa-2 noradrenérgicos, se ha usado para tratar la hipertensión, pero se ha visto que también aumenta la función cognitiva por su acción en el cortex prefrontal. La anterior forma farmacéutica existente de liberación inmediata estaba muy limitada para el tratamiento del TDAH por su perfil farmacocinético y con esta formulación sostenida se pretende prolongar la vida media del fármaco como para que una sola dosis diaria sea suficiente. Se han llevado a cabo estudios de fase 1 en adultos sanos y el fármaco parece ser bien tolerado y seguro. La principal sospecha de reacción adversa fue la hipertensión de rebote al cesar el tratamiento, para lo que se realizó un estudio, descubriendo que no había grandes diferencias en la presión arterial entre los grupos.

También se han realizado estudios de fase 2 en niños y adolescentes, demostrando la efectividad del tratamiento en el control de los síntomas, siendo el fármaco bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes fueron sedación, somnolencia y fatiga, pero siempre transitorios ⁽⁴⁶⁾.

Actualmente también están en estudio los agonistas nicotínicos, fármacos que actúan sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina. Se ha demostrado que los fármacos que tienen esta diana terapéutica mejoran la memoria de trabajo, el aprendizaje y la atención. La nicotina transdérmica ha demostrado en diversos estudios actuar mejorando el estado de atención, por ello se han propuesto como tratamiento alternativo del TDAH.

Por la naturaleza adictiva de la nicotina se buscan compuestos que no afecten a las áreas cerebrales implicadas en la adicción, varios estudios han sido publicados con resultados prometedores en cuanto al control de los síntomas comparados con los grupos placebo. Los investigadores no han encontrado efectos adversos clínicamente destacables para los agonistas nicotínicos utilizados, lo que los hace interesantes para el tratamiento de la sintomatología de esta patología en un futuro ⁽⁴⁶⁾.

La administración de esta clase de fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central en niños, siempre ha estado rodeada de polémica, sobre todo en el caso de los estimulantes; esto es debido sobre todo a la estigmatización por parte de la sociedad de estos fármacos, por su relación con la toxicodependencia; los estimulantes empleados han demostrado ser seguros y eficaces por lo que su uso está totalmente justificado en los casos en los que esté presente la patología. El problema es debido al diagnóstico, ya que hay casos en los que el comportamiento rebelde e hiperactivo transitorio de los niños pequeños se interpreta como TDAH, en estos casos seguramente también se controlen los síntomas citados, pero se está interviniendo farmacológicamente en un caso en el que no es necesario, siendo el único perjudicado el niño, que puede sufrir los efectos secundarios relativos a la medicación e interferir en su desarrollo psicosocial. Parte de la culpa de este falso diagnóstico es del bombardeo informativo al que está sometida la sociedad, los padres han oído hablar tanto del TDAH, que al mínimo síntoma típico de la niñez lo confunden, acudiendo al médico, encontrándose este en el dilema de diagnosticar correctamente la enfermedad y dictaminar un tratamiento adecuado.

5. CONCLUSIONES:

La naturaleza variable de esta enfermedad que cursa con diversa sintomatología, hacen que el diagnóstico del TDAH sea complicado, y la naturaleza poco clara de los mecanismos fisiopatológicos también convierten a la selección del tratamiento en algo difícil.

Los únicos fármacos aprobados para el tratamiento de los síntomas del TDAH son los estimulantes lisdexanfetamina y metilfenidato; y el no estimulante, atomoxetina. Los estudios demuestran una indudable efectividad de ambos tratamientos, combinados con terapia psicológica.

El fármaco de primera elección en el tratamiento de la sintomatología del TDAH es el metilfenidato, debido a que ha demostrado ser el más seguro, aun presentando un control de los síntomas más o menos similar a las alternativas.

Algunos fármacos como el modafinilo o la guanfacina también están arrojando resultados prometedores. El resto de fármacos están reservados para cuando exista otra patología concomitante.

6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Martindale, Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 3ª Edición.
2. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention deficit / hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:386-92
3. Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Castells X, Escuder G, Casas M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos. *Current Psychiatry Reports*. Edición en Español. 2005a; 2:27-33.
4. Still GF: "Some abnormal psychical conditions in children". *Lancet* 1902; 1: 1008-1012; 1077-1082; 1163-1168
5. Menéndez Benavente, Isabel: "Trastorno de déficit de atención con hiperactividad: clínica y diagnóstico". *Rev Psiquiatr Psicol Niño y Adolesc*, 2001, 4(1): 92-102
6. Ramos-Quiroga JA, Ribases-Haro M, Bosch-Munso R, Cormand-Rifa B, Casas M. Genetic advances in attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2007b;44 Suppl 3:S51-2.

7. Ribases M, Hervas A, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, Fernández-Anguiano M, Nogueira M, Gomez-Barros N, Valero S, Gratacós M, Estivill X, Casas M, Cormand B, Bayes M. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder: contribution of ciliary neurotrophic factor receptors, neurotrophic factor receptor 3, and neurotrophic tyrosine kinase receptor 2. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 5
7'. <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
8. Melmed R, Arnold LE, Burnside J, et al (2006) Clinician rated effects of MTS and OROS methylphenidate in pediatric ADHD. In Program and Abstracts of the 19th US Psychiatric and Mental Health Congress: Abstract 127. Psychiatric & Mental Health Institute.
9. Fitzpatrick PA, Klorman R, Brumaghim JT, Borgstedt AD. Effects of sustained-release and standard preparations of methylphenidate on attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1992;31 :226– 234
10. Pelham WE Jr, Sturges J, Hoza J, et al. Sustained release and standard methylphenidate effects on cognitive and social behavior in children with attention deficit disorder. *Pediatrics*.1987;80 :491– 501
11. Whitehouse D, Shah U, Palmer FB. Comparison of sustained-release and standard methylphenidate in the treatment of minimal brain dysfunction. *J Clin Psychiatry*.1980;41 :282– 285
12. Srinivas NR, Hubbard JW, Quinn D, Midha KK. Enantioselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of DL-threo-methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Pharmacol Ther*.1992;52 :561– 568
13. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p010.htm>
14. Conners CK, Taylor E. Pemoline, methylphenidate, and placebo in children with minimal brain dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*.1980;37 :922– 930
15. Stephens RS, Pelham WE, Skinner R. State-dependent and main effects of methylphenidate and pemoline on paired-associate learning and spelling in hyperactive children. *J Consult Clin Psychol*.1984;52 :104– 113

16. Conners CK, Taylor E, Meo G, Kurtz MA, Fournier M. Magnesium pemoline and dextroamphetamine: a controlled study in children with minimal brain dysfunction. *Psychopharmacologia*.1972;26 :321– 336
17. Arnold LE, Huestis RD, Smeltzer DJ, Scheib J, Wemmer D, Colner G. Levoamphetamine vs dextroamphetamine in minimal brain dysfunction. Replication, time response, and differential effect by diagnostic group and family rating. *Arch Gen Psychiatry*.1976;33 :292– 301
18. Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1997;36 :589– 596
19. Elia J, Borcharding BG, Rapoport JL, Keysor CS. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Res*.1991;36 :141– 155
20. Efron D, Jarman F, Barker M. Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics*.1997; 100
21. Winsberg BG, Press M, Bailer I, Kupietz S. Dextroamphetamine and methylphenidate in the treatment of hyperactive-aggressive children. *Pediatrics*.1974;53 :236– 241
22. Matochik JA, Liebenauer LL, King C, Szymanski HV, Cohen RM, Zametkin AJ. Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *Am J Psychiatry*.1994;151 :658– 664
23. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al (2005) Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics*; 116: e777–84
- 24 .Katz R (2006) Action Memo for NDA 20-717/SE-021, for the Use of Provigil (Modafinil) Tablets in the Treatment of Pediatric Patients with Narcolepsy. Food and Drug Administration

25. Rapport MD, Carlson GA, Kelly KL, Pataki C. Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. Separate and combined effects on cognitive function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1993;32 :333– 342
26. Quinn PO, Rapoport JL. One-year follow-up of hyperactive boys with imipramine and methylphenidate. *Am J Psychiatry*.1975;132 :241– 245
27. Werry JS, Aman MG, Diamond E. Imipramine and methylphenidate in hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry*.1980;21 :27– 35
28. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Keenan K, Farone S. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: III. Lack of impact of comorbidity and family history factors on clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.1993;32 :199– 204
29. Gualtieri CT, Keenan PA, Chandler M. Clinical and neuropsychological effects of desipramine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*.1991;11 :155– 159
30. Singer HS, Brown J, Quaskey S, Rosenberg LA, Mellits ED, Denckla MB. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics*.1995;95 :74– 81
31. Winsberg BG, Kupietz SS, Yepes LE, Goldstein S. Ineffectiveness of imipramine in children who fail to respond to methylphenidate. *J Autism Dev Disord*.1980;10 :129– 137
32. Gualtieri CT, Evans RW. Motor performance in hyperactive children treated with imipramine. *Percept Mot Skills*.1988;66 :763– 769
33. Hunt R, Minderaa R, Cohen D (1985) Clonidine benefits children with attention deficit hyperactivity disorder and hyperactivity: report of a double-blind placebo-crossover therapeutic trial. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*; 24: 617–2
34. Tourette's Syndrome Study Group (2002) Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial.

35. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J, et al (2001) An open-label dose ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*; 11: 251–65.
36. Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al (2001) Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose response study. *Pediatrics*; 108:
37. Prasad S, Harpin V, Poole L, et al (2007) A multi-centre, randomised, open-label study of atomoxetine compared with standard current therapy in UK children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Current Medical Research and Opinion*;
38. Prasad S, Steer C (2008) Switching from neurostimulant therapy to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: clinical approaches and review of current available evidence. *Pediatric Drugs*; 10: 39–47
39. Eli Lilly (2005) *Strattera Prescribing Information*. Eli Lilly.
40. Carlson GA, Dunn D, Kelsey D, et al (2007) A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: safety of concomitant therapy in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*; 1: 10
41. Bupropion in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a randomized, double-blind study. Hamed, Mohammadi, Ghaleiha, Keshavarzi, Jafarnia, Keramatfar, Alikhani, Ehyai, Akhondzadeh. Iran. 2014.
42. A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Maneeton N., Maneeton B., Intaprasert S., Woottiluk P. 2014
43. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A meta-analysis with focus on bupropion. Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. 2015
44. Niederhofer H (2004) Tianeptine as a slightly effective therapeutic option for attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 49: 130–3

45. Priest, RG; Gimbrett, R; Roberts, M; Steinert, J (1995). "Reversible and selective inhibitors of monoamine oxidase A in mental and other disorders". *Acta Psychiatr Scand Suppl* 386: 40–3.

46. Kollins SH (2007) Efficacy and tolerability of new and emerging agents for treating ADHD. *MedscapeCME: Psychiatry and Mental Health*.