

Actualización en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

D. Martín Fernández-Mayoralas¹, A.L. Fernández-Perrone¹, A. Fernández-Jaén²

¹Adjunto de la Unidad de Neurología Infantil. ²Jefe de la Unidad de Neurología Infantil. Hospital Universitario Quirón Madrid. Pozuelo de Alarcón (Madrid)

Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) afecta a alrededor del 5% de los niños, y se caracteriza por la presencia de inatención y/o impulsividad e hiperactividad. Durante los últimos años, diversos estudios han mostrado la efectividad y la seguridad del tratamiento farmacológico. Otras investigaciones han clarificado el papel de los tratamientos psicosociales durante el tratamiento farmacológico. En la bibliografía, se documenta claramente que los tratamientos médicos no mejoran sólo los síntomas centrales del TDAH, sino también la autoestima, la cognición y el funcionamiento familiar y social del individuo. No obstante, su eficacia varía en función de la edad y las comorbilidades asociadas. Aunque muchos estudios se han realizado con un breve periodo de seguimiento, cada vez se llevan a cabo más trabajos a largo plazo, que han documentado la persistencia de la respuesta al tratamiento durante al menos 2 años. En esta revisión se comentan los estudios recientes que, poco a poco, van aumentando el conocimiento acerca del tratamiento del TDAH en la infancia.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Atomoxetina, dopamina, metilfenidato, OROS, trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es la alteración del neurodesarrollo más frecuente en la población infantil¹. Se trata de un trastorno heterogéneo en cuanto a sus síntomas y causas, pero la tríada sintomática característica es el déficit de atención, la hiperactividad y la impulsividad². Se estima que afecta a alrededor del 5% de los niños en edad escolar, y es más prevalente en los varones¹. El tratamiento del TDAH debe ser multimodal y abarcar, entre otros aspectos, medidas psicosociales, pedagógicas y farmacológicas³⁻⁵. En un primer paso, se deben explicar las características del trastorno a los padres y al paciente si tiene una edad suficiente, realizar una adecuada psicoeducación parental mediante un entrenamiento apropiado en la gestión de la conducta de sus hijos⁵, establecer metas a corto-medio plazo y poner en marcha las

Abstract

Title: Advances in the pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a disorder of inattention, impulsivity, and hyperactivity that affects 5% of children. Studies during the last years have shown the safety and effectiveness of stimulant and non-stimulants medications. Other investigations have also clarified the appropriate role of targeted psychosocial treatments in the context of ongoing pharmacotherapy. The literature clearly documents that pharmacological treatment improve not only abnormal behaviors of ADHD but also self-esteem, cognition, and social and family functioning. However, efficacy varies with age and psychiatric comorbidities. Although most of the existing studies are brief, an increasing number of long-term studies have documented persistent response up to 2 years. Recent studies are extending the knowledge of treatment and are discussed in this review.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Atomoxetine, attention-deficit hyperactivity disorder, dopamine, methylphenidate, OROS

terapias conductuales (habitualmente basadas en las técnicas de condicionamiento operante), si son necesarias^{2,5}. En el ámbito escolar, en muchos casos la simple consideración de ciertas medidas puede reflejarse en una mejora adaptativa inmediata: legalizar cierto movimiento (limpiar la pizarra o hacer recados, entre otros), sentar delante al niño, supervisar estrechamente las tareas (sobre todo los exámenes escritos) y los comportamientos mediante agendas (que supervisarán regularmente tanto los padres como los profesores), ofrecer más tiempo para terminar los deberes y ejercicios, etc.^{2,3}.

La utilización de técnicas de entrenamiento a los padres y profesores, así como los programas de tratamiento estival, asociados al tratamiento farmacológico, pueden ayudar al niño o adolescente a mejorar su autocontrol⁴, a reflexionar ante su propia conducta y las consecuencias que se derivan de ella, a disminuir

su impulsividad y aumentar su capacidad de atención⁵. Sin embargo, la intervención farmacológica es fundamental para el control de los síntomas principales del TDAH^{2,3,5,6}.

El tratamiento farmacológico debe iniciarlo un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento del TDAH y sus comorbilidades (trastornos asociados)⁷. Previamente se debe realizar un examen físico que incluya la medición de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el peso y la talla⁷. Se deben buscar antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o muerte súbita, y antecedentes personales de síncope relacionado con el ejercicio, palpitaciones u otros síntomas cardiovasculares⁷. La realización de un seguimiento y una monitorización bimestral o trimestral de la mejoría y de los posibles efectos adversos es esencial al inicio del tratamiento⁹, que se mantiene mientras la efectividad clínica supone un beneficio significativo para el paciente⁷.

El metilfenidato (MPH) y la atomoxetina son los fármacos recomendados en la actualidad (según la Guía de Práctica Clínica sobre el TDAH en Niños y Adolescentes [GPC] del Ministerio de Sanidad español), para tratar el TDAH, dada su eficacia y seguridad en las dosis recomendadas⁷. Aún no se ha dilucidado completamente el papel de los ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 y 6) en el tratamiento del TDAH, pero la investigación sobre éstos y sus posibles combinaciones es prometedora⁹.

Tratamiento farmacológico

Metilfenidato

Los estimulantes constituyen el tratamiento más empleado y eficaz para tratar los síntomas del TDAH (comprobado en más de 200 ensayos controlados), combinado con las medidas psicopedagógicas^{1,5,8,10,11}. Aunque se dispone para su uso clínico de MPH, dextrometilfenidato, dextroanfetamina, sales mixtas de anfetamina (una combinación de dextroanfetamina y anfetamina) y algunos otros estimulantes (la cafeína no es un tratamiento adecuado en ningún caso)¹, el MPH es el único estimulante disponible autorizado para su uso en el tratamiento del TDAH en España¹⁷. El MPH actúa bloqueando la recaptación presináptica de la dopamina¹² y, en menor medida, de la norepinefrina^{8,13}.

Un estudio de tratamiento multimodal (MTA) demostró que los estimulantes eran más eficaces que otras medidas terapéuticas durante los primeros 14 meses de tratamiento controlado¹¹. Los resultados obtenidos eran aún mejores con una combinación de tratamiento conductual y farmacológico, especialmente en casos de TDAH con comorbilidades asociadas⁵. Un metaanálisis de 62 estudios aleatorizados y controlados sobre un total de 2.897 niños y adolescentes con TDAH demostró claramente la efectividad del MPH en todas las escalas utilizadas^{2,14}. Otros estudios parecen demostrar mejorías no sólo en los síntomas centrales, sino también en la memoria de trabajo de los pacientes con TDAH^{13,15}.

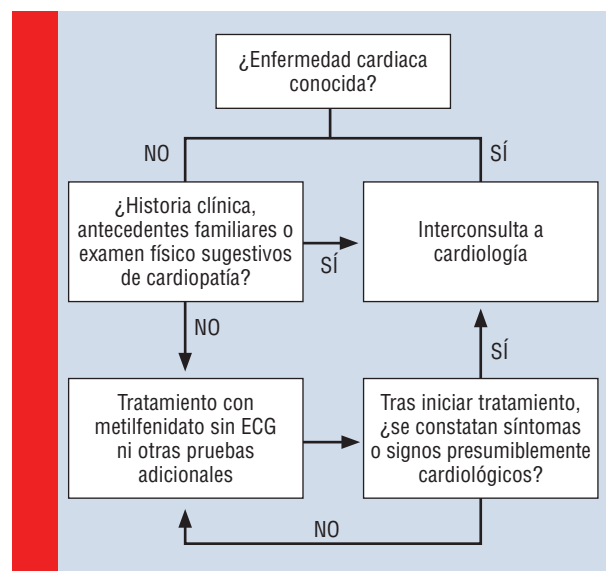


Figura 1. Evaluación cardíaca para niños y adolescentes que van a ser tratados con metilfenidato o atomoxetina. Modificada de: Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK. Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008; 122: 451-453. Según la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes⁷. ECG: electrocardiograma

Su uso está claramente indicado en niños mayores de 6 años y adolescentes con síntomas de TDAH cuya repercusión académica o social sea evidente⁸. En general, el 70-80% de los pacientes responde adecuadamente^{5,8,11}.

Los efectos secundarios más frecuentes son la pérdida de apetito y el insomnio de conciliación^{5,8,11,13}, pero pueden aparecer otros, como el dolor de cabeza o abdominal y la agitación (especialmente cuando cesa la acción del fármaco, sobre todo con formulaciones de liberación rápida), así como otros efectos más preocupantes e infrecuentes, como las alteraciones graves del estado de ánimo o los síntomas de tipo psicótico^{8,10,11,16}. Debe tenerse cierta precaución en los pacientes con tics, pues en una minoría de ellos (casos individuales)¹⁷ los tics pueden recrudecerse o aparecer *de novo*^{8,11,12,17}. Existen dudas sobre si el MPH puede causar un ligero retraso del crecimiento, lo que parece producirse tan sólo con dosis altas (superiores a 2 mg/kg/día), pero si se utilizan las recomendadas este efecto parece escasamente significativo⁸. No obstante, conviene hacer un seguimiento del peso, la presión arterial y la frecuencia cardíaca un mes después del inicio del tratamiento, y posteriormente cada 3 meses, y de la talla cada 6 meses⁸. Respecto a la seguridad cardiovascular, no existe evidencia de que el uso de fármacos para el TDAH esté asociado a un incremento del riesgo de presentar episodios cardiovasculares graves, ni en niños ni en adultos jóvenes¹⁸⁻²⁰, y no es necesario realizar sistemáticamente un electrocardiograma cuando se inicie el tratamiento con MPH o atomoxetina (figura 1)¹. El MPH puede empeorar el trastorno de ansiedad grave cuando está asociado al TDAH^{11,21,22}, aun-

TABLA 1

Características de las diferentes formulaciones de metilfenidato

Nombre	Metilfenidato de liberación inmediata	Metilfenidato de liberación prolongada (MPH-LP 50/50)	Metilfenidato de liberación osmótica (OROS®)
Nombre comercial	Rubifén®. Medicebran®	Medikinet®	Concerta®
Acción efectiva aproximada	4 h	8 h	12 h
Tipos de comprimidos	5, 10 y 20 mg	5 (próximamente), 10, 20, 30 y 40 mg	18, 27, 36 y 54 mg
Obligatorio tragar	No	No	Sí
Algunas ventajas	Ajustes muy flexibles, a veces útiles si existe falta de apetito	Puede evitar tomas escolares	Evita toma escolar Mayor estabilidad del efecto Mayor duración del mismo
Algunos inconvenientes	Se ha de tomar entre 2 y 3 veces al día. Existen problemas de cumplimiento y estigmatización	Duración menor que la de OROS® No siempre cubre la tarde	Más probabilidad de insomnio de conciliación
Modo de liberación	Absorción oral con una concentración plasmática máxima a la hora después de la administración. Inicio de acción a los 20 minutos	Microesferas 50% absorción inmediata 50% recubiertas de una sustancia antiácida	22% de metilfenidato en forma de cubierta (liberación inmediata). 78% en sistema de liberación controlada mediante bomba osmótica (OROS®)
Comentarios	Muy económico	Coste más elevado	Coste más elevado

que la mejora en la calidad de vida suele producir, a su vez, una mejoría notable de la sintomatología anímica y ansiosa^{1,23}. Es necesario realizar estudios rigurosos que valoren los cambios emocionales y de los síntomas de ansiedad en pacientes con TDAH de cara al futuro^{24,25}.

En España disponemos de tres presentaciones de MPH, detalladas en la tabla 1. Es conveniente empezar con dosis bajas y después realizar un escalado progresivo en función de los resultados y de la aparición o no de efectos secundarios. Aunque las dosis suelen fluctuar entre 0,8 y 1,2 mg/kg/día, algunos niños precisan dosis superiores^{1,7}. La remisión sintomática (que va más allá de la mejoría sintomática) se llega a conseguir hasta en el 50-60% de los casos tratados con formulaciones de larga duración¹, ya que la necesidad de administrar múltiples dosis conlleva varios problemas, como el olvido de las tomas, las dificultades de administración del fármaco en la escuela y la estigmatización del niño al tomar la medicación en dicho medio^{7,26}. Estas dificultades condicionaron la necesidad de desarrollar preparados de MPH de liberación prolongada, con el objetivo de conseguir una mayor duración del efecto con una dosis única por la mañana; es recomendable utilizar estas formulaciones desde el principio^{1-3,10}.

El MPH denominado OROS®, por el término en inglés *osmotic-release oral system* (MPH-O), constituye la formulación de mayor duración (aproximadamente 12 h) de todos los disponibles en nuestro país, debido a su sistema de liberación controlada mediante bomba osmótica¹. Aunque la bibliografía ha demostrado que el MPH-O aporta niveles diferentes del fármaco a lo largo del día, un trabajo desarrollado por nuestro equipo demostró que mejora los síntomas principales del trastorno de una forma constante a lo largo de toda la jornada en los pacientes con TDAH tras recibir tratamiento con MPH-O al inicio de la mañana³. No obstante, si se utiliza MPH-O y no se logra

un ajuste adecuado de la dosis, se puede añadir al tratamiento una dosis de MPH de liberación inmediata en el desayuno y/o a media tarde, para ajustar así la dosis total en función del peso del paciente y de la respuesta clínica⁷. Si se precisa una acción terapéutica de 12 horas y el niño no es capaz de tragar comprimidos, puede administrarse MPH de liberación prolongada (MPH-LP 50/50) por la mañana (abriendo la cápsula) y tras la comida, o administrar una dosis de MPH de liberación inmediata por la tarde⁷. También puede seguirse esta última pauta en caso de efecto rebote por la tarde al administrar MPH-LP 50/50 en el desayuno⁷.

En general, si hay una respuesta parcial al MPH, se puede aumentar la dosis hasta la máxima indicada o tolerada. Si no hay respuesta con dosis altas (p. ej., superiores a 1,5-1,8 mg/kg/día), se debe considerar el fármaco alternativo que no se haya empleado en estos pacientes y, sobre todo, reevaluar detenidamente el diagnóstico y sus comorbilidades antes de realizar cambios^{1,2,7,8,12}. Si el MPH se usa correctamente, no produce dependencia^{7,8} ni aumento de riesgo de abuso de sustancias^{7,12}. Los periodos de descanso del fármaco no están recomendados, salvo como excepción en sujetos determinados con el fin de minimizar algunos efectos secundarios, o para realizar una prueba de retirada, que siempre deberá comprender en algún momento los primeros meses de periodo escolar; estas retiradas de corta duración permitirán evaluar de forma periódica la eficacia del tratamiento y, por tanto, la necesidad o no de mantenerlo^{1,2,7,8}.

Atomoxetina

Es un fármaco no estimulante que actúa inhibiendo la recaptación presináptica de noradrenalina²⁷. Presenta una eficacia consistente frente a placebo²⁸. Las tasas de respuesta y remisión sintomática parecen ser ligeramente inferiores a las del MPH^{2,28}; sin embargo, hasta un 40% de los pacientes que no

TABLA 2

Efectos secundarios más relevantes de metilfenidato y atomoxetina

Efectos adversos	Atomoxetina	Metilfenidato
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	++	++
Descenso de peso	+	+
Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso		
Insomnio de conciliación	0	++
Somnolencia	++	0
Cefalea	+	+
Irritabilidad y nerviosismo	0	+
Tics	0	+
Agresividad o agitación	0	+
Labilidad emocional	+	+
Trastornos cardiovasculares		
Arritmias, taquicardia o hipertensión arterial	+	+
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal, náuseas y vómitos	++	+
Dispepsia	++	+

+: efectos secundarios ocasionales; ++: efectos secundarios frecuentes; 0: efecto teóricamente protector o neutro.

responden de forma adecuada a un fármaco, responden al otro²⁸. A diferencia del MPH, el efecto de atomoxetina no es inmediato, y comienza a observarse a partir de la tercera o cuarta semana, alcanzando su máximo efecto a partir de las 8-12 semanas tras la introducción del mismo²⁸. La dosis recomendada al inicio es de 0,5 mg/kg/día, y posteriormente de 1-1,2 mg/kg/día, aunque unas pautas de ascenso más lentas se asocian a una mejor tolerancia². Los efectos adversos más frecuentes son la pérdida de apetito, las molestias gastrointestinales y la somnolencia o cansancio, en cuyo caso puede emplearse por la noche, con una efectividad menor pero aceptable²⁸. No se recomienda el control sistemático de la función hepática. La atomoxetina puede aminorar los síntomas de ansiedad²⁹ y posee un efecto protector sobre los tics³⁰, por lo que se trata de un fármaco interesante como primera opción en pacientes con TDAH y trastorno de ansiedad⁷, o en caso de tics comórbidos, como el trastorno de Tourette^{2,27,30}. La monitorización del tratamiento, en la que debe incluirse el apartado de seguridad cardiovascular, ha de ser similar a la de MPH^{19,20}. Mientras las interacciones de MPH con otros fármacos son raras (la más importante se observa con los inhibidores de la monoaminoxidasa), este tratamiento puede interactuar con algunos de ellos, en particular con los antidepresivos (p. ej., fluoxetina y paroxetina) y los neurolépticos (aripiprazol) de uso frecuente, al metabolizarse a través del citocromo CYP2D6¹. Los efectos secundarios de MPH y atomoxetina se exponen en la tabla 2.

Selección del fármaco

Existen diversos metaanálisis que comparan la eficacia de los diferentes fármacos para el TDAH. Un complejo metaanálisis,

que incluyó 29 ensayos clínicos aleatorizados con estimulantes de liberación inmediata, de liberación prolongada y no estimulantes (atomoxetina, modafinilo y bupropión), reveló que los estimulantes, tanto de liberación inmediata como prolongada, tenían una eficacia significativamente mayor que los fármacos no estimulantes después de controlar las variables de confusión³¹. Un segundo metaanálisis comparó la eficacia de los diferentes medicamentos de liberación prolongada para el TDAH. Los resultados indican mayores efectos de los estimulantes de liberación prolongada en comparación con los de los fármacos no estimulantes (atomoxetina y modafinilo)³².

Dos ensayos clínicos aleatorizados destacables, aunque de duración limitada en el tiempo, ofrecieron resultados contradictorios al comparar la eficacia del MPH con la atomoxetina; con dosis de MPH superiores a 0,8 mg/kg/día se obtuvo un porcentaje significativamente mayor de respuesta terapéutica (56%) respecto al observado con la atomoxetina (45%)^{33,34}. El reciente metaanálisis de Hanwella et al.³⁵ demostró, a partir de nueve ensayos aleatorizados de calidad que comparaban MPH y atomoxetina (con un total de 2.762 participantes), que no había diferencias significativas entre ambos en cuanto a la eficacia: diferencia entre las medias estandarizadas (SMD) de 0,09 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,08-0,26), con un efecto global (Z) de 1,06 y un valor de p= 0,29. La síntesis de los datos de ocho de los ensayos clínicos fue la ausencia de diferencias en las *ratio* de respuesta (RR= 0,93; IC del 95%: 0,76-1,14; p= 0,49). El análisis por subgrupos mostró una SMD altamente significativa que favorecía al MPH-0 (SMD= 0,32; IC del 95%: 0,12-0,53; Z= 3,05; p <0,002). Sin embargo, el tratamiento con

MPH de liberación inmediata no fue superior al tratamiento con atomoxetina (SMD= -0,04; IC del 95%: -0,19 a 0,12; Z= 0,46; p= 0,64). La exclusión de los ensayos abiertos no alteró significativamente el tamaño del efecto (SMD= 0,08; IC del 95%: -0,04 a 0,21; Z= 1,27; p= 0,20). Se puede concluir, en general, que atomoxetina y MPH tienen una eficacia y una tolerancia comparables; sin embargo, el MPH-O fue más efectivo que otros tipos de tratamiento, y puede considerarse un tratamiento de primera línea para el TDAH en niños y adolescentes³⁵. En contrapartida, en el reciente metaanálisis realizado por Hazell et al.³⁶, que incluye sólo estudios aleatorizados que comparaban MPH y atomoxetina y duraron al menos 6 semanas, y que utilizaron tanto criterios clínicos como estadísticos, no se encontraron diferencias significativas respecto a los síntomas centrales definidos como una reducción $\geq 40\%$ de la escala de evaluación del TDAH de Du Paul (ADHD-RS).

Otros aspectos importantes en el tratamiento del TDAH

Manejo de la disfunción

Clásicamente, la respuesta al tratamiento en niños con TDAH se ha centrado en la reducción de síntomas nucleares, medida a través de escalas cuantitativas de los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, cumplimentadas por padres y profesores, como la EDAA (escala de evaluación del TDAH de Conners) o la ADHD-RS, entre otras; por tanto, eran limitadas a la hora de valorar el funcionamiento global del sujeto e incapaces de captar la perspectiva del propio niño acerca de su funcionamiento cognitivo, social y emocional. Las escalas de calidad de vida de múltiples ítems relacionadas con la salud deben complementar a las escalas clásicas, de cara a una comprensión más profunda del deterioro/bienestar del paciente debido al TDAH y del efecto que produce el tratamiento en el funcionamiento en las actividades del día a día, durante toda la jornada, de estos niños³⁷. Para ello, se han desarrollado algunos instrumentos, como la escala de clasificación del impedimento funcional de Weiss, de dominio público para fomentar su uso (véase la versión en inglés en: <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>), y las escalas validadas ya en España, como la del perfil de salud infantil (Child Health and Illness Profile [CHIP]) para niños y adolescentes³⁸⁻⁴¹. Como muestra, Delgado Guerrero et al., tras emplear el cuestionario de cualidades y dificultades (SDQ) en una amplia muestra de niños de un colegio de enseñanza primaria seleccionados al azar, demostraron que existe una relación entre el retraso escolar y la presencia de sintomatología emocional y problemas de comportamiento⁴².

Situaciones especiales

Otro de los grandes retos en el tratamiento del TDAH ha sido el de la franja etaria que debe tratarse. Actualmente, la Guía de Práctica Clínica de Estados Unidos, avalada por la American Academy of Pediatrics, ha realizado algunos cambios publicados en la revista *Pediatrics* en octubre de 2011⁴³. Mientras que antes el tratamiento médico se iniciaba a partir de los 6 años de

edad, actualmente se recomienda que los niños de 4 y 5 años sean tratados indirectamente a través de terapias psicoeducacionales de eficacia contrastada para padres (y a ser posible profesores) como terapia de primera línea (hay que recordar que existe cierta evidencia de la eficacia del tratamiento psicoeducacional para padres de niños con TDAH, en especial si son pequeños)^{5,6,44}; éstos han de ser medicados con MPH si las intervenciones no producen una mejora significativa y la repercusión del TDAH sobre el funcionamiento del niño es, al menos, moderada^{1,43,45}. Más aún, en áreas poblacionales donde las estrategias de tratamiento conductual basadas en la evidencia no se encuentren disponibles, el médico ha de comenzar el tratamiento con MPH si considera que el posible daño de un inicio tardío de éste sobrepasa los riesgos⁴³. El resto de pacientes (entre los 6 y los 18 años de edad) debe recibir tratamiento farmacológico aprobado para el TDAH, preferiblemente acompañado de tratamiento conductual familiar y, si es posible, escolar⁴³. En los adolescentes es importante contar con su opinión y consentimiento en todo momento, y no sólo los de los padres⁴³. En todos los casos, la evidencia de eficacia del tratamiento farmacológico autorizado en España es especialmente contundente en el caso del MPH, y suficiente, aunque menos consistente pero prometedora, para la atomoxetina⁴³ y otros fármacos no estimulantes aprobados en Estados Unidos⁴³.

El MPH y la atomoxetina podrían emplearse en niños con otros trastornos del neurodesarrollo, como el retraso mental, los trastornos del espectro autista y la disfasia mixta, entre otros diagnósticos, si presentan síntomas intensos del TDAH y desproporcionados para su patología de base^{1,2,7,46,47}. Aunque los trastornos del espectro autista no son actualmente compatibles con el diagnóstico de TDAH, según el DSM-IV-TR, la propuesta del futuro manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) es eliminar dicha incompatibilidad (como se puede comprobar en la web: <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=383>). No obstante, los efectos secundarios son frecuentes en pacientes con trastornos del espectro autista o disfasia mixta: puede empeorar el aislamiento social y el comportamiento y, sobre todo, se pueden producir cuadros de irritabilidad importante, por lo que sólo un médico con experiencia debe tratar y supervisar a estos pacientes^{1,46,48}. La combinación de MPH con neurolépticos en dosis bajas (risperidona y aripiprazol son los más usados), aun siendo dudosa su indicación desde el punto de vista de la «ficha técnica» y la escasa bibliografía específica al respecto, puede mejorar los efectos secundarios comentados². El uso de estos neurolépticos asociados al MPH está mejor documentado en pacientes con trastornos de conducta y/o trastorno bipolar asociados¹³. La clonidina y la guanfacina (agonistas alfa-2-adrenérgicos) también se han asociado al MPH en sujetos hipervigilantes, con dificultades para dormir y problemas de conducta¹³. Son necesarios más estudios sobre este tipo de combinaciones¹³. El MPH puede usarse con precaución en pacientes con TDAH y epilepsia controlada^{1,7,49-54}.

Farmacogenómica

La farmacogenómica estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento. Actualmente, los esfuerzos de esta disciplina se centran en el estudio de polimorfismos en la secuencia de ADN (en especial relacionados con polimorfismos de receptores de las catecolaminas, como la dopamina o la noradrenalina)⁵⁵, patrones de expresión de ARNm, entre otros, y el efecto de todos estos elementos en la respuesta a los fármacos. Los estudios neurobiológicos del TDAH han demostrado que diferentes genes tienen un papel moderado y complejo en la etiología del TDAH⁵⁶. La heterogeneidad del genotipo posiblemente pueda explicar, en gran medida, la heterogeneidad clínica, no desde una perspectiva monogénica o como marcador único, sino como múltiples marcadores que se engranan en su expresión clínica final^{55,56}. Algunos genes candidatos a estar asociados con un incremento en el riesgo de padecer TDAH y/o a modular diferentes respuestas al tratamiento son: los receptores de dopamina (*DRD4* y *DRD5*), el transportador de dopamina (*SLC6A3* o *DAT1*), la dopa-β-hidroxilasa (DBH), receptor de serotonina (*HTR1B*), el transportador de serotonina (*SLC6A4*) y la proteína asociada al sinaptosoma de 25 kDa (*SNAP25*)⁵⁷. Otros genes de interés, entre otros, son: el catabolizador de dopamina y la noradrenalina catecol-O-metiltransferasa (*COMT*), el autorreceptor de noradrenalina α2A (*ADRA2A*), la enzima metabolizadora de MPH carboxil-esterasa 1 (*CES1*) y la proteína transportadora de noradrenalina 1 (*SLC6A2*)⁵⁷. Diversos estudios han documentado una mayor susceptibilidad a padecer TDAH en los sujetos portadores del alelo de 10 repeticiones de *SLC6A3*⁵⁷. Además, dos de tres ensayos pediátricos controlados con placebo sobre los polimorfismos de *SLC6A3* han identificado una respuesta incrementada a MPH para aquellos sujetos homocigotos para el alelo de 10 repeticiones, mientras que la homocigosis de 9 repeticiones se ha vinculado a una menor respuesta a MPH en los tres estudios⁵⁸⁻⁶⁰. La asociación del polimorfismo de 7 repeticiones en la región codificante de *DRD4* con el diagnóstico de TDAH es uno de los hallazgos más replicado en el ámbito de la genética en neuropsiquiatría, alcanzando odds ratios de 1,4 a 1,9⁶¹. Parece que este polimorfismo otorga una menor sensibilidad a dopamina, tendiendo los pacientes a una mayor frecuencia de «exclusión social» como efecto secundario del MPH⁵⁷. Del mismo modo, el polimorfismo *T1065G* de *SNAP25* se ha relacionado con el TDAH y parece anticipar una mejor respuesta al MPH⁵⁷. El polimorfismo *C1291G* de *ADRA2A* mejora la respuesta a MPH en las escalas de inatención, pero no de hiperactividad-impulsividad de forma significativa^{62, 63}. Por el contrario, el polimorfismo *COMT* val/val parece favorecer una buena respuesta al MPH en las escalas de hiperactividad-impulsividad pero no en inatención⁶⁴. Un polimorfismo de *DRD5* (marcador 50-microsatélite) parece igualmente influir en una buena respuesta a metilfenidato⁶⁵. La variante 143Glu de *CES1*, a través de una inadecuada hidrólisis del MPH⁶⁶, provoca en el paciente portador de ésta un menor requerimiento de dosis de este fármaco para que se produzca una reducción sintomática significativa⁶⁷. Por el contrario, el polimorfismo *A7A* de *SLC6A2* parece apor-

tar una peor respuesta a MPH que otros polimorfismos de la misma región⁵⁷.

Desde el punto de vista farmacocinético, la atomoxetina es metabolizada por el citocromo P450 2D6. Un metaanálisis reciente ha encontrado que los metabolizadores lentos a través de este sistema muestran una mejoría sintomática mayor que los metabolizadores rápidos, existiendo una mejor adherencia terapéutica a la atomoxetina a pesar de mostrar más efectos secundarios tales como una mayor tensión arterial, temblor y pérdida de apetito⁶⁸. Sin embargo, una dosis excesiva en este tipo de pacientes parece conducir a una menor adherencia, debido a los efectos indeseables; el grupo de Ter Laak et al. propone que el genotipado del citocromo P450 2D6, previo al tratamiento con atomoxetina, podría ser beneficioso para prevenir la sobredosis y, por lo tanto, la mala adherencia al fármaco⁶⁹.

Es posible que determinados polimorfismos puedan explicar la presencia de trastornos comórbidos, la persistencia del TDAH en la edad adulta o la respuesta diferencial a los distintos tratamientos farmacológicos⁵⁶. A pesar de estos avances, uno de los mayores problemas que encontramos hasta la fecha es la inconsistencia en los hallazgos obtenidos en los diferentes estudios, en parte debido a numerosos aspectos metodológicos^{55, 57}. Por otro lado, el análisis de los genes vinculados al TDAH, especialmente aquellos que se han relacionado con la eficacia y tolerancia a los tratamientos, abren una interesante perspectiva en el abordaje individual de estos pacientes; la finalidad futura del análisis de la arquitectura genómica deberá contemplar el apoyo diagnóstico, anticipar pronósticos y comorbilidades, y consecuentemente, elegir las medidas terapéuticas más adecuadas para cada paciente. Parece imperativo mejorar o ampliar la investigación en este campo; serán necesarios estudios que abarquen otros fármacos distintos al MPH, con muestras más amplias y diseños rigurosos de cara a que la farmacogenómica pueda ser incluida de forma habitual en el manejo del paciente con TDAH⁵⁵. ■

Bibliografía

1. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D. Medicamentos estimulantes en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *JANO*. 2010; 1.761: 69-72.
2. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Acta Pediatr Esp*. 2010; 68: 167-172.
3. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N. Eficacia sostenida del metilfenidato de liberación osmótica: estudio en 266 casos. *Rev Neurol*. 2009; 48: 339-345.
4. Sibley MH, Smith BH, Evans SW, Pelham WE, Gnagy EM. Treatment Response to an Intensive Summer Treatment Program for Adolescents with ADHD. *J Atten Disord*. 2012.
5. Antshel KM, Barkley R. Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 2008; 17: 421-437.
6. Sonuga-Barke EJ, Daley D, Thompson M, Laver-Bradbury C, Weeks A. Parent-based therapies for preschool attention-deficit/hyperac-

- tivity disorder: a randomized, controlled trial with a community sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40: 402-408.
7. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en Niños y Adolescentes. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya. Barcelona: Ministerio de Ciencia e Innovación, 2010.
 8. Kaplan G, Newcorn JH. Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58: 99-120.
 9. Transler C, Eilander A, Mitchell S, Van de Meer N. The impact of polyunsaturated fatty acids in reducing child attention deficit and hyperactivity disorders. *J Atten Disord*. 2010; 14: 232-246.
 10. Biederman J, Spencer TJ. Psychopharmacological interventions. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 2008; 17: 439-458.
 11. Wigal SB, Chae S, Patel A, Steinberg-Epstein R. Advances in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a guide for pediatric neurologists. *Semin Pediatr Neurol*. 2010; 17: 230-236.
 12. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005; 366: 237-248.
 13. Graziano PA, Geffken GR, Lall AS. Heterogeneity in the pharmacological treatment of children with ADHD: cognitive, behavioral, and social functioning differences. *J Atten Disord*. 2011; 15: 382-391.
 14. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*. 2001; 165: 1.475-1.488.
 15. Bedard AC, Jain U, Johnson SH, Tannock R. Effects of methylphenidate on working memory components: influence of measurement. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007; 48: 872-880.
 16. Aguilera-Albesa S, Yoldi-Petri ME, Molins-Castiella T, Durá-Travé T. Alucinaciones tras la introducción de metilfenidato en dosis bajas. *Rev Neurol*. 2010; 51: 254-255.
 17. Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD007990.
 18. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1.896-1.904.
 19. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, Kimmel SE, Newcomb C, Guevara JP, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*. 2011; 127: 1.102-1.110.
 20. McCarthy S, Cranswick N, Potts L, Taylor E, Wong IC. Mortality associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment: a retrospective cohort study of children, adolescents and young adults using the general practice research database. *Drug Saf*. 2009; 32: 1.089-1.096.
 21. Schatz DB, Rostain AL. ADHD with comorbid anxiety: a review of the current literature. *J Atten Disord*. 2006; 10: 141-149.
 22. Bedard AC, Tannock R. Anxiety, methylphenidate response, and working memory in children with ADHD. *J Atten Disord*. 2008; 11: 546-557.
 23. Manos MJ, Brams M, Childress AC, Findling RL, López FA, Jensen PS. Changes in emotions related to medication used to treat ADHD (I): literature review. *J Atten Disord*. 2011; 15: 101-112.
 24. Findling RL, Brams M, Childress AC, López FA, Manos MJ, Jensen PS. Changes in emotions related to medication used to treat ADHD (II): clinical approaches. *J Atten Disord*. 2011; 15: 113-121.
 25. Gadow KD, Nolan EE. Methylphenidate and comorbid anxiety disorder in children with both chronic multiple tic disorder and ADHD. *J Atten Disord*. 2011; 15: 246-256.
 26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Londres: British Psychological Society, 2009.
 27. Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR. Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan: the child, adolescent, and adult. *Dis Mon*. 2007; 53: 70-131.
 28. Vaughan B, Fegert J, Kratochvil CJ. Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10: 669-676.
 29. Geller D, Donnelly C, López F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 1.119-1.127.
 30. Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, Dunn DW, McCracken JT, Coffey BJ, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *J Atten Disord*. 2008; 11: 470-481.
 31. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006; 8: 4.
 32. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15: 476-495.
 33. Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007; 41: 222-230.
 34. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 721-730.
 35. Hanwella R, Senanayake M, De Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 176.
 36. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, Walton RJ, Granger RE, Wyk GW. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *J Atten Disord*. 2011; 15: 674-683.
 37. Limbers CA, Ripperger-Suhler J, Boutton K, Ransom D, Varni JW. A comparative analysis of health-related quality of life and family impact between children with ADHD treated in a general pediatric clinic and a psychiatric clinic utilizing the PedsQL. *J Atten Disord*. 2011; 15: 392-402.
 38. Estrada MD, Rajmil L, Serra-Sutton V, Tebe C, Alonso J, Herdman M, et al. Reliability and validity of the Spanish version of the Child Health and Illness Profile (CHIP) Child-Edition, Parent Report Form (CHIP-CE/PRF). *Health Qual Life Outcomes*. 2010; 8: 78.
 39. Riley AW, Coghill D, Forrest CB, Lorenzo MJ, Ralston SJ, Spiel G. Validity of the health-related quality of life assessment in the ADORE study: Parent Report Form of the CHIP-Child Edition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15 Suppl 1: 63-71.
 40. Rajmil L, Berra S, Estrada MD, Serra-Sutton V, Rodríguez M, Borrrell C, et al. Versión española del perfil de salud infantil, cuestionario para padres y madres: Child Health and Illness Profile-Child Edition Parent Report Form (CHIP-CE/PRF). *Gac Sanit*. 2004; 18: 305-311.

41. Riley AW, Forrest CB, Starfield B, Rebok GW, Robertson JA, Green BF. The Parent Report Form of the CHIP-Child Edition: reliability and validity. *Med Care*. 2004; 42: 210-220.
42. Delgado Guerrero M, Rodríguez Hernández P, Mahtani Chugani V, Aguirre A. Comportamiento, sintomatología emocional y retraso escolar. ¿Existe relación? *Acta Paediatr Esp*. 2008; 66: 67-70.
43. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011; 128: 1.007-1.022.
44. Zwi M, Jones H, Thorgaard C, York A, Dennis JA. Parent training interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 12: CD003018.
45. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, McCracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45: 1.284-1.293.
46. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja Pérez B, Muñoz Jareño N, Campos Díaz M. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in mental retardation. *Pediatr Neurol*. 2010; 43: 341-347.
47. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, Campos-Díaz M, López-Arribas S. Efficacy of atomoxetine for the treatment of ADHD symptoms in patients with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *J Atten Disord*. 2012 (en prensa).
48. Handen BL, Taylor J, Tumuluru R. Psychopharmacological treatment of ADHD symptoms in children with autism spectrum disorder. *Int J Adolesc Med Health*. 2011; 23: 167-173.
49. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, Gómez-Caicoya A, Jareño NM, Arroyo-González R. Clinical response to methylphenidate in a patient with self-induced photosensitive epilepsy. *J Child Neurol*. 2011; 26: 770-772.
50. Yoo HK, Park S, Wang HR, Lee JS, Kim K, Paik KW, et al. Effect of methylphenidate on the quality of life in children with epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: and open-label study using an osmotic-controlled release oral delivery system. *Epileptic Disord*. 2009; 11: 301-308.
51. Koneski JA, Casella EB, Agertt F, Ferreira MG. Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: a Brazilian sample study and literature review. *Epilepsy Behav*. 2011; 21: 228-232.
52. Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *Am J Dis Child*. 1989; 143: 1.081-1.086.
53. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar AI. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol*. 2003; 18: 109-112.
54. Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 57-59.
55. Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, Melguizo Castro MS, Stein MA, Brinkman WB, et al. Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 50: 1.129-1.139.
56. Stein MA, McGough JJ. The pharmacogenomic era: promise for personalizing attention deficit hyperactivity disorder therapy. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 2008; 17: 475-490.
57. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA. Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics. *CNS Drugs*. 2010; 24: 99-117.
58. Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS, Seymour KE, Robb AS, Conlon C, et al. Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30: 1374-1382.
59. McGough J, McCracken J, Swanson J, Riddle M, Kollins S, Greenhill L, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45: 1.314-1.322.
60. Joobar R, Grizenko N, Sengupta S, Amor LB, Schmitz N, Schwartz G, et al. Dopamine transporter 3'-UTR VNTR genotype and ADHD: a pharmacobehavioural genetic study with methylphenidate. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32: 1.370-1.376.
61. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 1.313-1.323.
62. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, Guimaraes AP, Roman T, Hutz MH, et al. Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 218-224.
63. da Silva TL, Pianca TG, Roman T, Hutz MH, Faraone SV, Schmitz M, et al. Adrenergic alpha2A receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Neural Transm*. 2008; 115: 341-345.
64. Kereszturi E, Tarnok Z, Bogнар E, Lakatos K, Farkas L, Gadoros J, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147B: 1.431-1.435.
65. Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B, Ozbay F, Waldman I, Asherson PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry*. 2000; 5: 396-404.
66. Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet*. 2008; 82: 1.241-1.248.
67. Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology*. 2009; 57: 731-733.
68. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 242-251.
69. ter Laak MA, Temmink AH, Koeken A, van 't Veer NE, van Hattum PR, Cobbaert CM. Recognition of impaired atomoxetine metabolism because of low CYP2D6 activity. *Pediatr Neurol*. 2010; 43: 159-162.