

Tratamiento del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad en Atención Primaria: tratamiento farmacológico con metilfenidato y opciones no farmacológicas

X. Txakartegi Etxebarria^a, M. Fernández Pérez^b

^aPediatra, CS Gernika-Lumo, Vizcaya.

^bPediatra, CS La Felguera, Asturias.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006; 8 Supl 4:S39-55

Xabier Txakartegi Etxebarria, txakartegi@apin.osakidetza.net

Resumen

El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) tiene una gran variabilidad clínica y, por tanto, tras la correcta evaluación y diagnóstico, pueden plantearse distintas modalidades terapéuticas (que en su evolución pueden ser cambiantes), que van desde la información precisa a la familia hasta la intervención compleja en entornos multidisciplinarios.

El tratamiento farmacológico constituye una opción muy válida, tanto aislada como en combinación con otras, y debe ser conocida sólidamente por el pediatra que la lleve a cabo o que siga el tratamiento prescrito por otros especialistas.

El tratamiento farmacológico autorizado en nuestro país en el momento actual para el TDAH es mediante estimulantes, básicamente metilfenidato, del que se comentan sus propiedades farmacológicas, mecanismo de acción, indicaciones y presentaciones farmacológicas. También se detallan los efectos secundarios y las contraindicaciones, que deberán considerarse en la prescripción y el seguimiento de cada caso. Finalmente se exponen algunos criterios que facilitan la elección entre la opciones del tratamiento farmacológico, tratamiento conductual-cognitivo y combinado en Atención Primaria. En un apartado específico se refieren las alternativas planteadas por grupos de edad.

Palabras clave: Tratamiento farmacológico, TDAH, Metilfenidato, Opciones terapéuticas.

Abstract

The attention deficit disorder with or without hyperactivity (ADHD) offers a great clinical variability. Therefore, after a correct diagnosis and evaluation many different therapeutic options can be considered, and reconsidered along its evolution, including precise information to families, up to complex intervention in multidisciplinary surroundings.

Pharmacologic treatment is a very valid choice, alone or combined with other procedures, and it must be well known by the Primary Care paediatrician that prescribes or carries out monitoring.

For the moment, in our country the only authorised pharmacologic treatment for ADHD is stimulants, basically methylphenidate, whose properties, mechanism of action, indications and pharmacologic presentations are commented. Also, the side effects and contraindications are detailed since they must be considered when prescribing and monitoring.

Finally, some criterion is exposed to facilitate a choice among a pharmacologic treatment, behaviour and cognitive therapy, or combined treatment in Primary Care. In a specific section alternatives depending on the age groups are provided.

Key words: *Pharmacologic treatment, Attention deficit hyperactivity disorder, Methylphenidate, Therapeutic options.*

Introducción

El tratamiento del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) debe comenzar con el adecuado diagnóstico o evaluación, en el contexto de una información amplia y comprensible tanto para los padres como para el paciente, según su edad¹. La diversidad o variabilidad clínica del TDAH hace que las opciones terapéuticas vayan desde la no intervención hasta la necesidad de intervenciones múltiples, complejas y en entornos multi o interdisciplinarios. No todos los pacientes precisarán tratamiento farmacológico, pero en algún momento pueden llegar a necesitarlo. Es muy importante considerar que estamos ante un problema crónico de salud y que el entorno familiar estará en cierto grado afectado, luego el plan de tratamiento debe tener en cuenta más de un ámbito.

Tratamiento farmacológico en escolares de 6-12 años

En España sólo los estimulantes están autorizados actualmente para su empleo en el TDAH, y dentro de este grupo terapéutico únicamente el metilfenidato (MTF). Otros estimulantes como los derivados del metilfenidato, la dextroanfetamina, las sales de anfetaminas, la pemolina y el modafinilo²⁻⁴, al igual que los fármacos no estimulantes, como el bupropion, los antidepresivos tricíclicos y la atomoxetina⁵⁻⁷, no serán objeto de este artículo.

1. Indicaciones de los estimulantes

Las indicaciones establecidas para los estimulantes incluyen síntomas de TDAH en niños de 6 años o más. La medicación debiera ser considerada cuando el paciente cumple los criterios del DSM-IV para el TDAH y el tratamiento psicológico simple es insuficiente o el

criterio para el uso de la medicación como primera opción es el más adecuado y es aceptado como tal. Específicamente, los estimulantes son apropiados para tratar síntomas de falta de atención, conducta impulsiva e hiperactividad motora inadecuados para la edad y que sean perjudiciales, que no sean debidos a otras causas como la depresión, el trastorno bipolar, el trastorno por abuso de sustancias, la ansiedad o el trastorno psicótico y sean tan persistentemente graves como para causar perjuicio en el funcionamiento en la escuela, el domicilio o la comunidad. Además, los tres subtipos de TDAH (el combinado, el predominantemente hiperactivo-impulsivo y el predominantemente inatento) responden a la terapia estimulante¹.

La medicación con estimulantes tiene algunas limitaciones: no es una opción de tratamiento aceptable para algunos niños y familias. Algunas familias creen que el problema de su hijo reside en el contexto de las interrelaciones o en la escuela. La falta de adherencia limita la efectividad de la medicación como ocurre con cualquier otro tratamiento médico. A pesar de ser segura, la medicación estimulante tiene efectos secundarios en una proporción de pacientes que, en algunos casos, pueden dar lugar al abandono del tratamiento.

2. Estimulantes: mecanismo de acción

Los estimulantes son estructuralmente similares a los neurotransmisores monoaminérgicos del SNC. El mecanismo principal de acción de los estimulantes es mejorar la actividad de las monoaminas en el SNC, probablemente incrementando la disponibilidad de la norepinefrina y la dopamina en la hendidura sináptica⁸⁻¹¹. El MTF desarrolla su acción inhibiendo la recaptación de las catecolaminas en la neurona presináptica; de esta forma, se incrementa su concentración en el espacio extraneuronal y, por consiguiente, mejora la neurotransmisión postsináptica en el SNC (en realidad no es un verdadero "estimulante" ya que no induce la liberación de monoaminas). Las anfetaminas actúan, además, aumentando la liberación de dopamina desde las vesículas de almacenamiento citoplasmático presináptico, por lo que sí son verdaderos psicoestimulantes. Estos distintos mecanismos de acción sugieren que debieran probarse ambos estimulantes si el paciente no obtuviera una respuesta satisfactoria a uno de ellos¹², aunque en nuestro medio sólo se disponga de MTF.

3. Efectos clínicos

Los estimulantes reducen notoria y rápidamente las manifestaciones clínicas

más evidentes de inquietud, inatención e impulsividad; mejoran la calidad de las relaciones sociales, disminuyen la agresión y aumentan la obediencia.

Existen más de 200 estudios controlados y randomizados de los efectos de los estimulantes sobre los síntomas nucleares del TDAH¹³⁻¹⁷. La mayoría de estas investigaciones han sido realizadas con MTF y se refieren a estudios de niños de 6-12 años con TDAH, pero también se ha encontrado buena respuesta a la medicación estimulante en niños preescolares, adultos y adolescentes¹⁷⁻²⁰.

En general, los estudios indican que entre un 73 y un 77% de los niños con TDAH ha mostrado una mejoría en sus síntomas tras la administración de un estimulante inicial^{8, 21}. Entre un 25 y 30% de niños con TDAH no responde a la medicación estimulante inicial o no la tolera. Con un segundo estimulante, la respuesta podría ser mayor en alguna proporción^{12, 22}, ya que tanto el MTF como la anfetamina serían las opciones principales y debieran ser probados antes de considerar otro tipo de agentes. Las investigaciones han identificado a un grupo de niños con TDAH que responde preferentemente al MTF, a otro grupo que responde a la anfetamina y a un tercero que responde a la administración de ambos estimulantes²³. Es im-

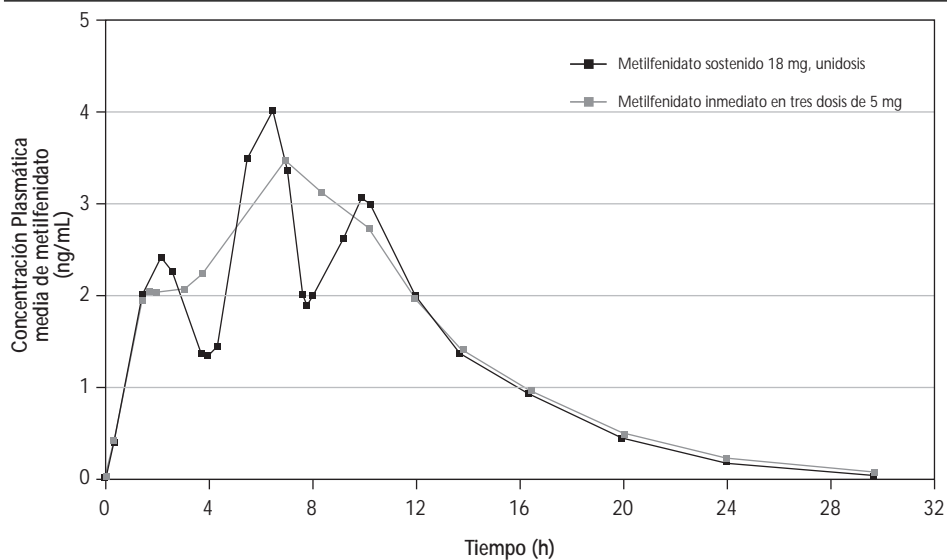
portante subrayar que la proporción de respuesta al placebo es generalmente baja, entre un 2 y un 39%, un 13% en el estudio MTA^{21,24,25}.

4. Metilfenidato

El MTF ha demostrado su eficacia sistémica y su seguridad en estudios a largo plazo; es, por tanto, el fármaco de primera elección ante el TDAH²⁶⁻²⁹. En nuestro país se presenta en comprimidos de liberación inmediata (MTFI) de 5, 10 y 20 mg de clorhidrato de metilfenidato (Rubifen®) y desde 2004 se dispone de un preparado de liberación sostenida (MTFS) en cápsulas de 18, 36 y 54 mg de hidrocloreuro de metilfenidato (Concerta®-OROS®).

Ambos preparados difieren en la duración de su acción farmacológica: el MTFI tiene una duración de cuatro horas y el MTFS de hasta 12 horas; esto implica que la cobertura terapéutica de un paciente durante ocho horas o más se puede conseguir administrando dos o tres dosis de MTFI o una sola dosis de MTFS, si bien es cierto que cada paciente tiene una única curva dosis-respuesta, por lo que al marco teórico conviene ajustar la dosis en función del progreso terapéutico³⁰. Los perfiles farmacodinámicos de ambos se muestran en la figura 1. Aunque la dosificación pueda te-

Figura I. Farmacocinética de las presentaciones de metilfenidato inmediato y sostenido



ner límites según el peso (hasta 1,5 mg/kg/día, máximo 60 mg/día, media 1 mg/kg/día, hasta 0,7 mg/kg/dosis) se debe considerar fundamentalmente el control sintomático sin apenas o con nulos efectos secundarios.

El pediatra puede iniciar la administración de MTF mediante dos pautas, según emplee MTFI o MTFS; ambas implican la administración gradual del MTF en dosis crecientes con el fin de valorar los efectos terapéuticos y supervisar los hipotéticos efectos secundarios.

En la primera se administra una dosis de 5 mg de MTFI (tras el desayuno, la

comida y la merienda) y se va incrementando en dos o cuatro semanas hasta encontrar la dosis eficaz que, controlando la clínica, no provoque efectos secundarios. En la segunda se inicia con la menor dosis de MTFS, 18 mg en toma única tras el desayuno, que se puede incrementar gradualmente hasta obtener el adecuado control clínico sin que aparezcan efectos adversos³¹. La primera pauta, con MTFI, ha sido la forma tradicional de inicio del tratamiento, hasta la introducción en nuestro país del nuevo preparado de MTFS.

Una vez obtenida la normalización clínica con uno u otro preparado de MTF,

el tratamiento de mantenimiento, cuyo objetivo es conseguir la mejor cobertura clínica durante el día (al igual que sucede con el tratamiento de la diabetes o de la hipertensión arterial, el TDAH es otra condición crónica), podrá continuarse mediante MTFI o MTFS; los preparados de MTFI se deben administrar 2-3 veces al día (evitar más allá de las 17-18 horas) y con MTFS se hará con la dosis que haya resultado efectiva tras el ajuste inicial, en una sola toma tras el desayuno. Cuando tras el ajuste inicial con MTFI se prefiera el cambio a la toma única de MTFS se deberá tener en cuenta que la correspondencia entre ambos preparados es de 18 mg de MTFS para 15 mg (administrados como 5 mg tres veces al día) de MTFI, de 36 mg de MTFS para 30 mg (administrados como 10 mg tres veces al día) de MTFI y de 54 mg de MTFS para 45 mg (administrados como 15 mg tres veces al día) de MTFI. Dicha equivalencia no es absoluta, pues cierta cantidad (22%) de MTF se libera en la primera hora desde la cubierta del MTFS y el resto por mecanismo osmótico hasta completar las 12 horas. Los fabricantes de los medicamentos citados anuncian la próxima disponibilidad de preparados de MTFS: uno de 20 mg y ocho horas de duración, y otro de 27 mg (intermedio entre

18 y 36 actuales) de liberación sostenida mediante el sistema OROS®.

Según la edad del niño el preparado inmediato es de elección en niños desde los 4-5 años (aunque su empleo no está autorizado hasta los 6 años), mientras que niños mayores y adolescentes pueden tomar la preparación sostenida con más facilidad y suele ser preferible una sola toma diaria. Ambas presentaciones pueden asociarse si fuese preciso con el fin de ajustar la dosis; así, cuando un paciente recibe 18 mg de MTFS y se queda "corto", en lugar de doblar la dosis a 36 mg es preferible suplementar con alguna dosis de MTFI en algún momento concreto del día. En la tabla I se expone una comparación entre ambos tipos de MTF.

Actualmente existe poca evidencia de las diferencias entre ambos preparados de MTF (MTFI administrado en tres dosis y MTFS) en cuanto a su eficacia sobre los síntomas nucleares del TDAH, además ambos son coste-efectivos vs. no tratamiento³².

En la instauración y el mantenimiento del tratamiento farmacológico con MTF se deberán tener en cuenta los siguientes factores: severidad del TDAH, si asocia o no comorbilidad y de qué tipo, efectos secundarios, facilidad o disponibilidad para aplicar el tratamiento en escolares según su horario, preferencias de los pa-

Tabla I. Comparación entre los dos preparados de metilfenidato: de liberación inmediata y sostenida

	Ventajas	Inconvenientes
Inmediato	<p>Cálculo de la dosis inicial más fácil</p> <p>Se puede fraccionar</p> <p>Mejor para evaluar inicialmente posibles efectos secundarios al metilfenidato</p> <p>Más barato</p>	<p>Requiere 2-3 dosis al día y, por tanto, dificulta la adherencia al tratamiento</p> <p>Puede implicar problemas en su administración en la escuela</p> <p>Puede faltar cobertura terapéutica en algún momento del día</p>
Sostenido	<p>Mejor adherencia al tratamiento</p> <p>Mejor curva plasmática</p> <p>Evita la estigmatización y facilita la confidencialidad</p>	<p>Cálculo de la dosis inicial más difícil</p> <p>No se puede masticar y puede resultar difícil de tragar para algunos niños</p> <p>Más caro</p>

dres o del niño, problemas escolares, potencial uso indebido del estimulante fuera del ámbito familiar y también el coste del producto. Según estas consideraciones, el MTFS previene la "estigmatización" del paciente que recibe MTF en el medio no familiar, evitando que en el colegio se sepa del tratamiento, así como que existan problemas para la administración o potencial uso indebido; además garantiza la cobertura terapéutica durante la jornada. Por el contrario, tiene un coste superior y menor rango de dosis. En las situaciones en que los pacientes necesiten una dosis muy precisa será de preferencia el MTFI³².

En ocasiones se plantea la discontinuidad o la reducción del tratamiento de mantenimiento (vacaciones terapéuti-

cas) con el fin de minimizar hipotéticos efectos secundarios o por miedo a los mismos, dichos periodos no deben entenderse como vacaciones escolares, ya que el paciente bien controlado precisa seguir tomando la medicación, y se darán con la precaución de evaluar si dichos periodos suponen o no mejoría o empeoramiento clínico.

El tratamiento de MTF puede ser iniciado por el pediatra o por otro especialista en los casos más complejos, y la continuación de éste se puede llevar a cabo en el contexto de la Atención Primaria o en colaboración con los distintos especialistas citados.

Para facilitar la adherencia es muy conveniente explicar en todo momento a los padres el motivo del tratamiento, los

efectos positivos y los posibles efectos secundarios; al paciente, según su edad, se le explicarán también los motivos del tratamiento y los efectos que puede tener. La información terapéutica también incluye la frecuencia de los controles y cuáles son las respuestas previstas. Para facilitar la información podemos hablar de "vitaminas" para mejorar sus síntomas o bien hacer la comparación de quien no ve bien y necesita usar gafas ("poner gafas no supone ser más inteligente, sino dar a quienes no ven bien las mismas oportunidades que a los demás").

El tratamiento debiera de ser discutido y explicado antes de empezar, y en los primeros compases de éste deberá existir una comunicación accesible y fluida entre la familia, los profesores y el médico para conocer los progresos y los efectos adversos.

El MTF mejora todos los síntomas del TDAH y determinadas comorbilidades, permitiendo su uso junto a otros fármacos del sistema nervioso central; su eficacia global, como ya se ha indicado, es superior al 70%, de manera que se aconseja suspender el tratamiento si no se obtiene respuesta satisfactoria al cabo de 1-2 meses una vez descartadas otras causas de fracaso terapéutico como alguna comorbilidad o falta de adherencia.

Tratamiento farmacológico frente a tratamientos no farmacológicos

Para un caso sin aparente comorbilidad o siendo ésta leve, en niños entre 6 y 12 años, el pediatra puede iniciar el tratamiento farmacológico con metilfenidato como primera línea^{1, 33,34}. Los ensayos clínicos³⁵ muestran que este tratamiento es más eficaz que la terapia conductual-cognitiva, es decir, dicha terapia no aporta beneficios terapéuticos y su indicación como modalidad terapéutica aislada será en casos de TDAH muy leves, o con diagnóstico incierto (hecho frecuente en niños preescolares), efectos secundarios del tratamiento farmacológico, evidente descontento con este tratamiento y determinadas preferencias familiares. Esta modalidad terapéutica puede ser la primera línea de tratamiento para los síntomas de TDAH en los niños menores de 6 años. Existen métodos para el manejo por parte de los padres para niños con TDAH, conducta disruptiva, falta de obediencia y conducta oposicional desafiante que cumplen criterios de tratamiento basado en la evidencia y que deberían ser empleados como primera opción en estos casos^{18,36,37}.

Los tratamientos cognitivo-conductuales también pueden ser útiles para algunos trastornos comórbidos al TDAH,

especialmente en trastornos de ansiedad y de la conducta, pero no se han demostrado eficaces en los comportamientos fundamentales del TDAH. Sin embargo, en el TDAH con un trastorno oposicionista y de conducta, al igual que en los problemas de padres-hijos, sí que la combinación de ambas modalidades terapéuticas, es decir, el *tratamiento combinado* (farmacológico con metilfenidato más conductual-cognitivo) es más eficaz; además, esta combinación hace que padres y profesores se sientan más satisfechos³⁸⁻⁴⁰. También pueden estar indicados ante una menor respuesta de la esperada al tratamiento farmacológico en previsión de evitar tratamientos de segunda línea.

Diversos estudios refieren que el tratamiento combinado no es superior al empleo del MTF solo⁴¹⁻⁴³ tanto en la evaluación clínica, como en la mejoría académica y en aspectos sociales. En otros estudios^{44,45}, cuando al tratamiento combinado se le restaba la medicación se producía un marcado deterioro. Estos argumentos apoyan la eficacia de la modalidad de tratamiento sólo con estimulantes en pacientes sin aparente comorbilidad y con buena respuesta terapéutica, en los cuales la intervención psicosocial no aporta un beneficio añadido.

Respecto de otras intervenciones terapéuticas no citadas anteriormente, no existen pruebas de su efectividad⁴⁶⁻⁴⁸.

Tratamiento farmacológico del TDAH por grupos de edad

1. Preescolares

Según el prospecto de los fabricantes, el MTF no está autorizado en niños menores a los 6 años. En EE.UU. disponen de dextroanfetamina, que se puede prescribir desde los 3 años de edad. Se dispone de escasos estudios que avalen su eficacia, positivos la mayor parte de ellos, aunque la intensidad y el tipo de respuestas suelen ser más variables en la población preescolar que en niños mayores que reciben estimulantes^{18,36}. En general, las dosis son menores y es mayor la probabilidad de efectos secundarios (con frecuencia emocionales), lo que puede obligar a su suspensión. Dado que el preescolar metaboliza el MTF en más tiempo que el escolar, si se decide iniciar el tratamiento, se deberá hacer más lentamente hasta alcanzar la dosis efectiva⁴⁹⁻⁵¹. En los preescolares con hiperactividad grave o en aquellos en los que los métodos para la habilidad en el manejo parental hayan fracasado, debería considerarse la terapia estimulante como primera opción.

2. Adolescentes

En el pasado, muchos clínicos pensaban que el tratamiento estimulante perdía sus efectos terapéuticos después de la pubertad. Este punto de vista contribuía a la práctica común de la interrupción de la medicación durante la pubertad. Las investigaciones actuales demuestran que los estimulantes continúan teniendo efectividad para los síntomas del TDAH en la adolescencia, y que estos efectos son equivalentes a los beneficios apreciados en niños jóvenes^{52,53}. La mayoría de ellas apoyan la eficacia de los estimulantes (MTF en general) en el tratamiento del TDAH en el adolescente con una proporción de respuesta del 60-75%, lo que indica que la medicación es efectiva¹⁷. Por tanto, la opción actual de tratamiento es continuar tratando el TDAH con estimulantes en los años de la pubertad.

3. Adultos

El papel de los estimulantes en el tratamiento de adultos no es diferente al que tiene en niños y adolescentes. Los adultos con TDAH responden a los estimulantes aumentando el período de atención, disminuyendo la distraibilidad, el nerviosismo y la impulsividad de un modo similar a los jóvenes con TDAH²⁰. Hay pocos estudios controla-

dos de adultos con TDAH en tratamiento con estimulantes y, en contraste, con el consistente 70% de proporción de respuesta positiva en niños, los estudios controlados aportan una proporción de respuesta más pobre (25-60% según estudios).

La variabilidad de la respuesta en el TDAH del adulto puede estar relacionada con factores de otro tipo, lo que implica la dificultad del reconocimiento del fenotipo TDAH del adulto con el consiguiente alistamiento de sujetos heterogéneos en las investigaciones clínicas; incluye asimismo mayor proporción de comorbilidad en adultos con TDAH y las bajas dosis de estimulantes empleadas en muchas de estas investigaciones clínicas⁵⁴⁻⁵⁷. El porcentaje de respuesta positiva puede devenir más importante cuanto mayor sea la dosis de estimulante que se administra.

Efectos secundarios de los estimulantes

Los efectos secundarios más frecuentes son: cefalea, anorexia, trastornos del sueño, irritabilidad, disforia, tristeza o apatía (suelen ser relativas, comparadas al estado anterior de conducta del niño), gastralgia, taquicardia-palpitaciones y leves incrementos de la tensión arterial, si bien son habitualmente leves y

reversibles o transitorios, preferentemente al inicio del tratamiento. Cuando persisten en la continuación del tratamiento, puede ser necesario realizar ajustes del plan previsto, especialmente cuando la respuesta clínica está siendo muy efectiva^{58,59}.

Respecto a la *anorexia o inapetencia mantenida*, conviene recomendar que el MTF se administre tras administrar comida, así como permitir comer algo entre una y otra comida; dicha inapetencia es menor durante la cena, momento en el que se puede hacer un mayor aporte calórico. En casos muy concretos pueden aconsejarse unas vacaciones terapéuticas o una reducción de las dosis, pero si la inapetencia es persistente se puede añadir ciproheptadina⁶⁰.

Otros efectos secundarios a medio plazo, y que con frecuencia motivan la consulta de derivación del pediatra a otro especialista, son: el *efecto rebote*: reacción de nerviosismo, irritabilidad, labilidad emocional e impulsividad con cierto deterioro de la conducta que estaba siendo controlada por el MTF, al terminar el efecto de éste⁶¹, habitualmente MTFI, que puede mejorar tras ajustes de las dosis del MTFI, es decir, aumentar en una pequeña dosis, o bien plantear el cambio a MTFS, ya que es

menos frecuente que suceda con éste; el *insomnio mantenido o inducido por metilfenidato*⁶² (debe diferenciarse de hábitos previos y de reducción real del número de horas de sueño), puede mejorar haciendo cambios con las dosis/momentos de administración del metilfenidato, así como administrar 1-2 horas antes de levantarse el MTFS o no administrar el MTFI más tarde de las 17-18 horas, o bien en último caso administrar fármacos como clonidina o melatonina⁶³; *tics*: si bien fueron inicialmente asociados al tratamiento con estimulantes⁶⁴, los datos actuales no demuestran dicha relación⁶⁵ pero cuando son moderados o se sospecha que forman parte de un Trastorno de Tourette, habitualmente precisan una reducción de la dosis del MTF (especialmente cuando el MTF está siendo eficaz en el control clínico), aunque si reduciendo las dosis o cambiando a otra formulación no mejoran, puede ser necesaria farmacoterapia específica⁶⁶.

Los efectos secundarios a medio-largo plazo son aún más infrecuentes, pero deben ser conocidos por el pediatra: disminución del crecimiento, el potencial riesgo de drogadicción y los efectos cardiovasculares. Respecto a la *disminución del crecimiento*, algunos pacientes tratados con MTF reducen su

velocidad de crecimiento menos de 1 cm por año durante los 2-3 primeros años de tratamiento, sin que las "vacaciones" del tratamiento puedan corregirlo y sin afectar habitualmente a la talla final⁶⁷. El pediatra debe valorar este hecho en el contexto de un paciente que se encuentra bien controlado con MTF y siempre debe monitorizar los parámetros de talla y peso, ya que la interpretación actual es que dicho efecto no parece estar en relación directa con el MTF y pudiera estar en relación con el propio TDAH^{68,69}.

Los riesgos de *drogadicción* se han evaluado mediante estudios clínicos. En uno de ellos se compararon tres grupos: quienes tenían TDAH y recibían estimulantes, quienes tenían TDAH y no estaban tratados y un grupo control sin TDAH; se apreció que los pacientes en tratamiento con estimulantes se comportaban como quienes no tenían TDAH, mientras que el grupo de TDAH no tratado triplicaba la incidencia de abuso de sustancias, por lo que el tratamiento no sólo no induce adicción sino que aparentemente la previene⁷⁰, hecho que ha sido refrendado⁷¹. Aún así, en un adolescente con riesgo de abuso de sustancias por el entorno familiar, es preferible emplear MTFS frente a MTFI.

Los *efectos cardiovasculares* son inherentes al propio mecanismo de acción del MTF; pueden incrementar la tensión arterial diastólica 3 mmHg y la frecuencia cardíaca alrededor de 5 latidos/minuto^{72,73}, sin que tenga habitualmente repercusión clínica alguna, lo que refuerza la necesidad de monitorizar y controlar regularmente la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se instaura un tratamiento con MTF en el ámbito pediátrico. Recientemente se ha alertado sobre el riesgo potencial de muerte súbita en pacientes tratados con estimulantes⁷⁴. De los siete casos comunicados que estaban tomando MTF (cuyas edades oscilaban entre 1 y 18 años), en algunos existían factores asociados como hipertrofia del ventrículo izquierdo. Mientras que el potencial de riesgo de muerte súbita en la población que tomaba MTF de manera continuada era del 0,2 por 100.000, en la población general es superior al 1,3 por 100.000⁷⁵. Este hecho no excluye la adecuada monitorización citada, así como la adecuada praxis del pediatra al realizar la historia clínica y el examen físico, que permita un diagnóstico precoz de cualquier patología cardiovascular que *per se* sea contraindicación de base para cualquier medicación simpaticomimética, ni tampoco debe tener la lectura contraria, es decir,

la instauración de un tratamiento con MTF, salvo que el examen clínico así lo indique, no es indicación rutinaria de estudios cardiológicos.

Precauciones y monitorización

Se considera que los estimulantes, todos ellos, están contraindicados en la esquizofrenia, el hipertiroidismo, las arritmias cardíacas, la angina de pecho y el glaucoma; y, desde luego, cuando el fármaco ha causado hipersensibilidad. La precaución es necesaria en presencia de hipertensión, depresión, tics (o historia familiar del síndrome de Tourette), trastorno generalizado del desarrollo, retraso mental severo o una historia de drogodependencia o alcoholismo⁷⁶.

La monitorización debería incluir mediciones de tensión arterial y pulso (en cada ajuste de dosificación, cada seis meses...); investigación sobre el apetito, mediciones de peso, altura y su plas-mación en las curvas de crecimiento (cada seis meses); investigación sobre tics, depresión, irritabilidad, falta de espontaneidad, involución y perseveración de acciones exagerada (en todas las visitas). Las industrias farmacéuticas que comercializan estimulantes recomiendan analítica periódica de sangre para detectar cualquier anomalía sanguínea, pero no se suele realizar por no haber ninguna evidencia sobre la utilidad de esta práctica⁷⁶.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical Practice Guideline: treatment of the school-age child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-44.

2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the use of stimulant medication in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:S26-41.

3. Conners CK, Casant C, Elia J, Covey D, Tellew N, Zeldis J, et al. Randomized trial of d-MPH

Focalin and d, l-MPH in children with ADHD. Philadelphia: American Psychiatric Association Annual Meeting, NR 345; 2002.

4. Rugino TA, Copley TC. Effects of modafinil in children with ADHD: an open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:230.

5. Biederman J, Spencer T. Non-stimulant treatments for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9:51-9.

6. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, et al. Bupropion HCl in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:1314-21.

7. Barton J. Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of at-

tention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child*. 2004;90 (Suppl a):i26-9.

8. Barkley RA, DuPaul GJ, Connor DF. Stimulants. In Werry JS, Aman MG, editors. *Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. 2 edition. New York: Plenum Medical Book; 1999. p. 213-47.

9. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatr*. 1998;44:951-8.

10. Pliszka SR. *Neuroscience for the mental health clinician*. New York: Guilford Press; 2003.

11. Zametkin A, Liotta W. The neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatr*. 1998;59:17-23.

12. Elia J, Borcherding B, Rapoport J, Keysor C. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true non-responders? *Psychiatr Res*. 1991;36:141-55.

13. Barkley RA. A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatr*. 1977;18:137-65.

14. Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder. *Scien Am*. 1998;279:66-71.

15. Connor DF, Steingard RJ. New formulations of stimulants for attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2004;18:1011-30.

16. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 1996;35:409-32.

17. Wilens TE, Spencer TJ. The stimulants revisited. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*. 2000;9:573-603.

18. Connor DF. Preschool attention deficit hyperactivity disorder: a review of prevalence, diagnosis, neurobiology and stimulant treatment. *J Dev Behav Pediatr*. 2002;23 (Suppl 1):S1-9.

19. Greenhill LL, MTA Cooperative Group. Efficacy and safety of OROS MPH in adolescents with ADHD. 49th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. San Francisco: 2002.

20. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Prince J. Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:270-9.

21. Barkley RA. A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatr*. 1977;18:137-65.

22. Elia J, Rapoport J. Ritalin versus dextroamphetamine in ADHD: both should be tried. Ritalin: theory and patient management. In Greenhill LL, Osman BB, editors. New York: Liebert; 1991. p. 69-74.

23. Greenhill LL, Abikoff HB, Arnold LE. Medication treatment strategies in the MTA Study: relevance to clinicians and researchers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 1996;35:1304-13.

24. Varley CK. Effects of methylphenidate in adolescents with attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 1983;22:351-4.

25. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: The Multimodal Treatment Study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatr*. 1999;56:1088-96.

26. Adelman A, Morgan AM. Management of stimulant medications in children with ADHD. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46:945-63.

27. Wender EH. Tratamiento con estimulantes para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Pediatr Rev (Ed. Esp.)*. 2001;22:183-90.

28. Soutullo C. Diagnóstico y tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:222-6.

29. Le Heuzey MF. Les traitements médicaux de l'enfant hyperactif. *Archives Pédiatrie*. 2004;2:64-9.
30. Vitiello B, Severe JB, Greenhill LL, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, et al. Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: lessons from the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*. 2001;40:188-96.
31. Swanson J, Greenhill L, Pelham W. Initiating Concerta® (OROS methylphenidate HCl) qd in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Res*. 2000;3:59-76.
32. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine (review) (No. 98). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
33. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder and disruptive behaviour disorders: clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:11-28.
34. Pliszka SR, Greenhill LL, Sedillo A, Carlson CL, Conners CK. The Texas children's medication algorithm project: report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*. 2000;39:908-19.
35. Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, Kim M, Schachar R. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Evid Rep Technol Assess*. 1999;(Sum):i-341.
36. Forehand R, McMahon RJ. Helping the noncompliant child: a clinician's guide to parent training. New York: Guilford Press; 1981.
37. Pisterman S, McGrath P, Firestone P, Godman JT, Webster I, Mallory R. Outcome of parent-mediated treatment of preschoolers with attention-deficit disorder. *J Consulting Clin Psychol*. 1989;57:628-35.
38. March JS, Swanson JM, Arnold LE, Hoza B, Conners CK, Hinshaw SP, et al. Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA). *J Abnorm Child Psychol*. 2000;28:527-41.
39. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, Greenhill LL, Conners CK, Arnold LE, et al. Findings from the NIH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for Primary Care providers. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22:60-73.
40. Arnold LE, Elliot M, Sachs L, Bird H, Kraemer HC, Wells KC, et al. Effects of ethnicity on treatment attendance, stimulant response/dose, and 14-month outcome in ADHD. *J Consulting Clin Psychol*. 2003;71:713-27.
41. Abikoff H, Hechtman L, Klein RG. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 2004;43:820-9.
42. Hechtman L, Abikoff H, Klein RG, Weiss G, Resnitz C, Kouri J, et al. Academic achievement and emotional status of children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*. 2004;43:812-9.
43. Abikoff H, Hechtman L, Klein RG. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 2004;43:802-11.
44. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24 month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;113:754-61.

45. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD. Follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*. 2004;113:762-9.
46. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 1997;36:85-121.
47. Loo SK. The EEG an ADHD. The ADHD Report. 2003;11:1-14.
48. Antshel KM, Remer R. Social skills training in children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized-controlled clinical trial. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2003;32:153-65.
49. Connor DF. Preschool attention deficit hyperactivity disorder: a review of prevalence, diagnosis, neurobiology, and stimulant treatment. *J Dev Behav Pediatr*. 2002;23:S1-9.
50. Handen BL, Feldman HM, Lurier A, Murray PJ. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 1999;38:805-12.
51. Grenhill LL, Vitiello B, Abikoff HB, Kollins S, Wigal S, Swanson JM. Outcome results from the NIHM, multi-site, preschool ADHD treatment study (PATS). Annual Meeting of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (Oct. 19-24, 2004). Washington: 2004.
52. Pelham WE, Vodde-Hamilton M, Murphy DA, Greenstein JJ, Vallano G. The effects of methylphenidate on ADHD adolescents in recreational, peer group, and classroom settings. *J Clin Child Psychol*. 1991;20:293-300.
53. Smith BH, Pelham WE, Evans S, Gnagy E, Molina B, Buksteijn O, et al. Dosage effects of methylphenidate on the social behaviour of adolescents diagnosis with attention-deficit hyperactivity disorder. *Experimental Clin Psychopharmacol*. 1998;6:187-202.
54. Faraone SV, Biederman J, Chen WJ, Milberger S, Warburton R, Tsuang MT. Genetic heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): gender, psychiatric comorbidity and maternal ADHD. *J Abnormal Psychol*. 1995;104:334-45.
55. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biologic Psychiatr*. 1998;44:951-8.
56. Mattes JA, Boswell L, Oliver H. Methylphenidate effects on symptoms of attention disorder in adults. *Arch Gen Psychiatr*. 1984;41:1059-63.
57. Wender PH, Reimherr FW, Wood DR, Ward M. A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *Am J Psychiatr*. 1999;142:547-52.
58. Ficha técnica de Rubifen®. Laboratorios Rubió, S.A., agosto de 2003. [Consultado el 05/10/2006]. Disponible en <http://sinaem.agedmed.es:83/presentación/principal.asp>
59. Ficha técnica de Concerta®. Janssen-Cilag, junio de 2005. [Consultado el 05/10/2006]. Disponible en <http://sinaem.agedmed.es:83/presentación/principal.asp>
60. Daviss WB, Scott J. A chart review of cyproheptadine for stimulant-induced weight loss. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14:65-73.
61. Rapoport JL, Buchsbaum MS, Zahn TP, Weingartner H, Ludlow C, Mikkelsen EJ. Dextroamphetamine: cognitive and behavioural effects in normal prepuberal boys. *Science*. 1978;199:560-3.
62. Catoor I, Wells KC, Conners CK, Seidel WT, Shaw D. The effects of nocturnally administered stimulant medication on EEG sleep and behaviour in hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatr*. 1983;22:337-42.

63. Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, Versteegh FG. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *Eur J Pediatr.* 2003;162:554-5.
64. Golden GS. The relationship between stimulant medication and tics. *Pediatr Ann.* 1988;17:405-6.
65. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2001;108:883-92.
66. Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2002;58:1158-210.
67. Safer D, Allen R, Barr E. Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *N Engl J Med.* 1972;287:217-20.
68. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child.* 2005;90:801-6.
69. Kramer JR, Loney J, Ponto LB, Roberts MA, Grossman S. Predictors of adult height and weight in boys treated with methylphenidate for childhood behaviour problems. *J Am Acad Adolesc Psychiatr.* 2000;39:517-24.
70. Biederman J, Wilens T, Mick E. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics.* 1999;104:e20-5.
71. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics.* 2003;111:179-85.
72. Samuels JA, Franco K, Wan F, Sorof JM. Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:92-5.
73. Stowe CD, Gardner SF, Gits CC, Schulz EG, Wells TG. 24-Hour ambulatory blood pressure monitoring in male children receiving stimulant therapy. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1142-9.
74. Niessen SE. ADHD Drugs and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2006;354:1445-8.
75. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med.* 1996;334:1039-44.
76. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatr.* 2004;Supl 1:S7-30.

