

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad

D. Martín Fernández-Mayoralas, A. Fernández-Jaén
Sección de Neuropediatría. Hospital Quirón. Madrid

Resumen

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es un padecimiento cuyos síntomas cardinales involucran a la atención y/o la impulsividad y/o la hiperactividad. Afecta aproximadamente al 3-7% de los niños. Aunque la proporción de pacientes afectados disminuye con la edad, al menos algunos pacientes continúan presentando síntomas durante la vida adulta. Los estudios genéticos y moleculares muestran que el TDAH es un trastorno con una alta heredabilidad, influenciado por el entorno. Los estudios en animales y humanos demuestran una afectación neurobiológica de las vías catecolaminérgicas en el circuito fronto-subcortical-cerebeloso. Clínicamente, el trastorno se caracteriza por una disfunción ejecutiva. La bibliografía ha mostrado la alta eficacia de los fármacos psicoestimulantes, como el metilfenidato, y el nuevo fármaco no estimulante, la atomoxetina, en el tratamiento del TDAH, junto con las medidas psicoeducacionales.

Palabras clave

Atomoxetina, dopamina, metilfenidato, tempo cognitivo lento, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

Introducción

El trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es la alteración del neurodesarrollo más frecuente en la población infantil¹. Se trata de un trastorno heterogéneo, tanto desde el punto de vista etiológico como sintomático¹. Aunque existen importantes problemas metodológicos a la hora de determinar la prevalencia del problema, se estima que afecta al 3-7% de los niños en edad escolar, según la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, en su texto revisado (DSM-IV-TR)². Cardo et al. tasaron la prevalencia de TDAH en los niños de 6-11 años en la isla de Mallorca en un 4,6%³, y Pino et al., en Sevilla, en un 3,1%⁴, y este trastorno es más prevalente en varones^{1,2}. Estas variaciones están condicionadas no sólo por la población estudiada, sino también por la utilización de criterios diagnósticos diferentes (más antiguos, como el DSM-III-R, o más restrictivos, como la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades [CIE-10])².

Aunque el conocimiento del trastorno por parte de los pediatras ha mejorado en los últimos años⁵, el TDAH se encuentra

Abstract

Title: Attention-deficit hyperactivity disorder

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a disorder of inattention, impulsivity, and hyperactivity that affects 3-7% of children. Although the rate of ADHD diminishes with age, some of the children with the disorder will have impairing symptoms during adulthood. Genetic and molecular genetic studies show ADHD to be highly heritable, and other findings have recorded psychosocial adversity as predisposing risk factors. Converging evidence from animal and human studies implicates a neurobiological affectation of the frontal-subcortical-cerebellar catecholaminergic circuits in the pathophysiology of ADHD. Clinically the disorder is characterized by an executive diffusion. Studies during the past decade have shown the safety and effectiveness of new non-stimulant drugs (atomoxetine) and long-acting methylphenidate formulations. Other investigations have also clarified the appropriate role of targeted psychosocial treatments in the context of ongoing pharmacotherapy.

Keywords

Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD, atomoxetine, dopamine, methylphenidate, sluggish cognitive tempo

todavía en una situación infradiagnosticada y con una demora terapéutica elevada⁶. Tanto el diagnóstico como su tratamiento eficaz y temprano mejoran la calidad de vida del paciente y reducen considerablemente la comorbilidad⁵⁻⁷. Esta revisión tratará de mostrar los aspectos más relevantes del TDAH de cara a una mejor detección y seguimiento por parte de los pediatras.

Etiología

Los hallazgos neurorradiológicos y los estudios genéticos apuntan a una alteración funcional y anatómica de la corteza prefrontal y de sus conexiones con los núcleos de la base (especialmente el estriado) y el cerebelo, en la que están implicadas preponderantemente las vías catecolaminérgicas (dopamina y noradrenalina)⁶.

Estudios genéticos

La implicación genética es elevada⁸⁻¹⁰, con un índice de heredabilidad muy próximo al de la talla familiar, y superior a la

inmensa mayoría de los trastornos neuropsiquiátricos^{6,11}. Un niño con TDAH tiene 2-8 veces más probabilidad que la población general de tener un padre con TDAH, y el hijo de un adulto con TDAH tiene un riesgo del 25% de tener el mismo trastorno⁶. La prevalencia del TDAH es mucho mayor en los padres biológicos que en los adoptivos de un niño con TDAH⁶. Existe una clara heterogeneidad genética, y se presupone una herencia poligénica en la que se ven implicados numerosos genes y diferentes polimorfismos de un solo nucleótido, que pueden predisponer a presentar el trastorno, aunque cada uno de ellos contribuye poco al total de la población¹⁰. La mayor parte de estos genes están involucrados en el metabolismo o el funcionamiento catecolaminérgico: genes dopaminérgicos, como los de los receptores D2, D4 y D5, o el transportador de la dopamina (DAT1)^{8,9}; en la esfera noradrenérgica, se ha demostrado la participación de otros genes que codifican también receptores y transportadores (ADRA-2A y promotor del SLC6A2, respectivamente), así como los causantes de la metabolización o degradación de la noradrenalina^{6,10}. Otros genes parecen estar relacionados con otros neurotransmisores, como la serotonina¹⁰. Los estudios de los diferentes polimorfismos, en cuanto a subtipos de TDAH, aportan resultados contradictorios o poco concluyentes hasta la fecha¹⁰. Es interesante resaltar que algunos polimorfismos relacionados con el TDAH también se han mostrado más frecuentes en la dislexia u otros trastornos que históricamente considerábamos como resultado de la interacción de los síntomas del TDAH con el entorno, como el negativista desafiante, el de conducta, etc.¹⁰. Hoy en día no están indicados los estudios genéticos a los niños con TDAH fuera del ámbito de la investigación⁶.

Hallazgos neurorradiológicos

En el apartado neuroanatómico, los resultados observados en estudios neurorradiológicos son inconstantes, y éstos sólo deben realizarse en ensayos de investigación; como excepción, podrán realizarse cuando se detecten anomalías en la exploración o en otras pruebas complementarias que hagan sospechar la presencia de un TDAH asociado a un trastorno neurológico⁶. Algunos estudios estructurales documentan un menor volumen cerebral, especialmente a costa de la corteza prefrontal derecha, los núcleos de la base y el vermis cerebeloso^{11,12}. En el ámbito funcional, los estudios realizados especialmente mediante resonancia magnética funcional, tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada por emisión de fotones simples, han mostrado la disfunción de las estructuras señaladas, mediante un metabolismo o flujo sanguíneo menor en estas estructuras¹³.

Manifestaciones clínicas

El TDAH es un trastorno muy heterogéneo desde el punto de vista clínico⁶. Sus síntomas ya están presentes en edades preescolares, y se hacen evidentes en la etapa escolar¹. La tríada sintomática característica es déficit de atención, hiperactividad e impulsividad¹. El diagnóstico debe basarse en la presen-

TABLA 1

Criterios diagnósticos de TDAH abreviados según el DSM-IV-TR

A. Debe cumplir seis o más de los síntomas siguientes para el déficit de atención y/o hiperactividad, síntomas que deben haber estado presentes durante más de 6 meses

Déficit de atención

1. No pone atención a los detalles y comete errores frecuentes por descuido
2. Tiene dificultad para mantener la atención en las tareas y los juegos
3. No parece escuchar lo que se le dice cuando se le habla directamente
4. No sigue las instrucciones, no termina las tareas en la escuela, no termina los «recados», a pesar de entenderlos
5. Dificultades para organizar sus tareas y actividades
6. Evita o rechaza realizar tareas que le supongan un esfuerzo
7. Pierde sus útiles o cosas necesarias para hacer sus actividades obligatorias (lapiceros, libros, etc.)
8. Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes
9. Olvidadizo en las actividades de la vida diaria

Hiperactividad-impulsividad

1. Molesta moviendo las manos y los pies mientras está sentado
2. Se levanta de su lugar en la clase o en otras situaciones donde debe estar sentado
3. Corretea, trepa, etc., en situaciones inadecuadas
4. Dificultad para relajarse, o para practicar juegos donde debe permanecer quieto
5. Está continuamente en marcha, como si tuviera un motor dentro
6. Habla excesivamente
7. Contesta o actúa antes de que se terminen de formular las preguntas
8. Tiene dificultad para esperar turnos en los juegos
9. Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás

B. Algunos síntomas presentes antes de los 7 años

C. Síntomas presentes en dos o más lugares (escuela, casa, etc.)

D. Clara evidencia de afectación social, académica u ocupacional

E. Exclusión previa de otros trastornos del desarrollo que puedan estar justificando la sintomatología que presenta

DSM-IV-TR: cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, texto revisado; TDAH: trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

cia de los criterios clínicos englobados en el DSM-IV-TR, el cual considera tres subtipos: el combinado (TDAH), que reconoce esta tríada completa, el de predominio hiperactivo-impulsivo, que reconoce sólo los dos últimos síntomas (característico de niños pequeños con TDAH y elevada capacidad intelectual en los que aún no hay grandes evidencias de falta de atención) y el subtipo inatento (TDA, «sin la H de hiperactividad»), que puede cursar sin síntomas de hiperactividad y de impulsividad, cumpliendo tan sólo criterios de falta de atención¹⁴. El criterio D de deterioro, es decir, la repercusión o afectación del niño, es posiblemente el más importante de todos y es necesario que esté presente para establecer el diagnóstico (tabla 1)¹⁵.

Es evidente que muchas personas con problemas atencionales muy importantes no son hiperactivas¹⁴. Hasta hace poco tiempo, el diagnóstico ni siquiera se planteaba en los niños que no eran hiperactivos o problemáticos y, por tanto, muchos sujetos con TDA, especialmente las niñas, no eran diagnosticados¹⁴. El mantenimiento de esta suposición errónea no resulta sorprendente, ya que el nombre real del trastorno continúa unificando en el DSM-IV-TR el problema de atención y autocontrol¹⁵. Por otro lado, la CIE-10 no admite la existencia de un subtipo inatento puro, situación incoherente con la práctica diaria y con la realidad científica de las últimas décadas; esta circunstancia dificulta su uso de cara al diagnóstico global del TDAH⁶.

Detrás del término TDAH existe una disfunción compleja que atañe a las funciones ejecutivas. Aunque no existe una definición exacta de dichas funciones, en general se admite que son procesos mentales mediante los cuales resolvemos deliberadamente problemas internos y externos¹⁶ y que atañen a ciertos factores, como la flexibilidad cognitiva (que incluye la atención dividida, la memoria de trabajo, la transferencia conceptual y la utilización de la retroalimentación), el establecimiento de metas (compuesto por el razonamiento conceptual, la planificación y la organización estratégica), el procesamiento de la información (que podría entenderse como la eficiencia, la fluidez y la velocidad de procesamiento) y el control atencional (atención selectiva, autorregulación y automonitorización)¹⁷.

Esta complejísima disfunción provoca que los sujetos afectados, cuando realizan tareas, «se vayan por las ramas», sin seguir una línea coherente de pensamiento de principio a fin¹⁴. Haciendo un símil informático, hitos individuales, como codificar un ítem concreto en la memoria, o viceversa, extraer un ítem de la memoria (es decir, el «disco duro») suelen realizarse adecuadamente¹⁴⁻¹⁶. El trastorno estriba más en las dificultades a la hora de iniciar las tareas, monitorizar su ejecución y, en definitiva, en usar esta información para ajustar su comportamiento (es decir, la «memoria RAM»)¹⁴.

Muchas actividades del día a día requieren unas buenas funciones ejecutivas (organización, planificación, priorización de tareas, etc.), y es en estas tareas cotidianas cuando dicha disfunción se muestra de forma evidente; por ejemplo, comenzando a realizar bien una tarea pero distrayéndose de la misma enseguida¹⁴. El hecho de que el niño sea capaz de concentrarse incluso «excesivamente» en algunas tareas gratas, como los videojuegos o la televisión, no descarta en absoluto el diagnóstico y corrobora este déficit ejecutivo global al que nos referimos^{1,14}.

En el apartado de autocontrol, los niños con TDAH suelen ser inquietos y habladores, con frecuencia atrevidos, que interrumpen y se precipitan en sus respuestas y actos⁶. Este cuadro sintomático va cambiando con la edad, y se revela menos intenso durante el desarrollo del paciente. Numerosos estudios epidemiológicos demuestran su persistencia durante la vida adulta en una elevada proporción de pacientes².

Mientras que los niños con TDAH pueden llegar a padecer una inquietud «frenética», un porcentaje significativo de los niños con TDA son exactamente lo contrario: inactivos, lentos y aletargados¹⁴. Mientras que muchos niños con TDAH manifiestan problemas sociales debido a su impulsividad (zancadillas, coger las cosas sin permiso, etc.), algunos niños con TDA tienden a tener problemas sociales debido a su falta de iniciativa, pasividad o timidez¹⁴. El término «tempo cognitivo lento (TCL)», o *sluggish*, surgió para aglutinar a ciertos pacientes, sobre todo de sexo femenino, que reflejaban un estado de alerta y orientación irregulares dentro del amplio grupo de pacientes con TDA¹⁴. Algunos de estos síntomas son: a) está confundido o parece como si estuviera en las nubes; b) sueña despierto; c) se pierde en sus pensamientos; d) se queda mirando al vacío, y e) poco activo, lento o le falta energía (hipoactividad física en vez de hiperactividad)¹⁴. Estos pacientes suelen mostrar puntuaciones altas en las escalas internalizantes, con una elevada predisposición a la ansiedad y/o la depresión, por eso muchas veces no son estudiados hasta la época adolescente, puesto que no manifiestan problemas de conducta especialmente preocupantes (aunque se observa con frecuencia una cierta impulsividad, retenida, que a veces sale a la luz de forma explosiva)¹⁴.

A estos factores debemos añadir la disfunción familiar presente en ciertos casos. Tanto la presencia de un TDAH en uno de los padres como la existencia de una enfermedad neuropsiquiátrica, especialmente en la esfera emocional, pueden complicar la valoración del paciente y su tratamiento. A estas circunstancias se añade el estrés familiar, los conflictos conyugales y los sentimientos de culpabilidad de muchos de los padres⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico del TDAH es básicamente clínico y debe sustentarse, como advertimos, en la presencia de los síntomas característicos del trastorno según el DSM-IV-TR, así como en la existencia de una repercusión importante¹⁻⁶. No debemos olvidar que los síntomas propios del TDAH son inespecíficos, y que sólo puede realizarse el diagnóstico cuando existe una afectación significativa en la calidad de vida del paciente⁶.

Anamnesis

Las características clínicas deben recogerse de forma sistemática en una entrevista realizada con los padres y el propio niño. Se debe interrogar sobre la situación familiar, los comportamientos y la relación con los padres, y los estilos educativos. Del mismo modo, deben registrarse datos sobre el rendimiento académico, la relación del niño con sus coetáneos y su autoestima. No debe obviarse la obtención de información sobre síntomas atípicos que apunten a trastornos diferentes, que pueden cursar igualmente con problemas conductuales y especialmente de atención. Asimismo, deben recogerse datos sobre los antecedentes personales y familiares. En cuanto a los

primeros, indagando sobre factores que puedan justificar total o parcialmente la sintomatología observada (sufrimiento perinatal, bajo peso al nacer, etc.), o que puedan relacionarse con el propio trastorno (retraso del lenguaje, enuresis). En el ámbito familiar, es conveniente interrogar sobre la presencia de síntomas en los padres, la estructura y el funcionamiento familiar⁶.

Examen físico y diagnóstico diferencial

La mayoría de los pacientes con TDAH muestran un examen físico-neurológico normal. Sin embargo, ciertos pacientes muestran rasgos físicos, como lesiones cutáneas o patrones dismorfológicos, que pueden hacernos sospechar un trastorno que justificara la presencia de un TDAH. No es infrecuente reconocer ciertos síndromes, como la neurofibromatosis tipo 1, la hipomelanosis de Ito o los síndromes de Noonan, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, velo-cardio-facial (microdelección 22q11.2), Gómez-López-Hernández, Turner, Klinfeldter, Simpson-Golabi-Behmel, Sotos, microduplicación 15q13.2q13.3, entre muchos otros, que han pasado previamente desapercibidos y que tienen una tipificación genética a veces conocida y un pronóstico que depende de la propia enfermedad⁶. Por tanto, los síntomas del TDAH pueden ir asociados a múltiples y variadas enfermedades neurológicas o sistémicas que conviene detectar, debido a las importantes implicaciones en el pronóstico y el tratamiento del paciente. No obstante, es evidente que tales causas no son las mayoritarias. Este diagnóstico diferencial puede abarcar otros trastornos, además de los abordados en el epígrafe «comorbilidad», como los trastornos generalizados del desarrollo, epilepsia (sobre todo la epilepsia con ausencias en sus variantes), discapacidad intelectual (de ahí la necesidad de realizar test formales de inteligencia), consumo de ciertos fármacos (p. ej., antihistamínicos), trastornos de los hábitos de sueño, déficit primarios de la visión (p. ej., estrabismo o ambliopía) o la audición (p. ej., otitis media crónica), y signos exploratorios de anemia y de hiper/hipotiroidismo, lo que hace necesaria una exploración analítica si existe una sospecha fundada sobre alguno de ellos^{5,6}.

Información de la escuela

Es trascendental obtener información directa de la escuela a través de cuestionarios e informes abiertos. La escuela suele ser más objetiva que los propios padres, y puede aportar una información más ajustada de carácter académico y social. El uso de cuestionarios abreviados, como el Conners o SNAP-IV, facilita enormemente esta tarea y también puede rellenarlos la familia¹⁸. Estos cuestionarios, por sí mismos, no son diagnósticos⁶. Debemos igualmente recordar la escasa sensibilidad y especificidad de estas escalas, que fueron diseñadas más como instrumentos de cribado que de apoyo diagnóstico o seguimiento terapéutico.

Estudios neuropsicológicos

Ningún test neuropsicológico se ha mostrado específico para este trastorno, ni para su diagnóstico ni para su cribado^{6,19}. Como sucede casi siempre en medicina, «la clínica manda». No

obstante, es francamente recomendable realizar un perfil neuropsicológico en todos los casos de sospecha diagnóstica de TDAH, entre otros motivos, porque estos pacientes tienen una mayor incidencia de trastornos del aprendizaje (trastornos de lectoescritura, procedimentales, etc.)^{14,20-23}, y son de gran utilidad no sólo para determinar el nivel cognitivo mediante el test de WISC-IV, sino para comprobar el rendimiento en cada una de las pruebas que se incluyen en él. Podemos estudiar la capacidad de atención sostenida y las habilidades de lectura. Del mismo modo, pueden aportar una valoración adicional en cuanto a la monitorización de la eficacia del tratamiento una vez que el paciente lo ha iniciado, sobre todo cuando los resultados clínicos obtenidos no son claros; para este propósito, podemos hacer uso, por ejemplo, de los test de ejecución continuada (CPT)¹⁹. Igualmente, hay que recordar que la presencia de un cociente intelectual límite o elevado no descarta el diagnóstico. Ciertos pacientes con TDAH realizan bien muchos test neuropsicológicos, por lo que algunos profesionales admiten que estos test no pueden capturar su disfunción ejecutiva^{14,24}. Los test que se utilizan habitualmente suelen medir la memoria a largo o corto plazo más que la memoria de trabajo¹⁴. A menudo se focalizan en tareas simples y no en la conjunción del almacenamiento de información y su manipulación o el ejercicio de la inhibición de forma conjunta. Más aún, los test se administran en condiciones de «laboratorio», en las que las distracciones son mínimas y el propio examinador proporciona la función ejecutiva, la cual puede ser excelente durante cortos periodos en algunos pacientes con TDAH¹⁴. Por eso, es una gran idea realizar siempre más de un test de atención¹⁴.

Otros exámenes

No está indicada la realización de exámenes complementarios de forma sistemática en estos pacientes. La realización de pruebas específicas en el campo médico (electroencefalograma, resonancia magnética cerebral, cariotipo) estará condicionada por las características del paciente⁶.

Comorbilidad

La comorbilidad (entidades coexistentes) del TDAH está presente en más de la mitad de los casos. Debe recogerse información sobre las dificultades específicas de aprendizaje y las conductas oposicionistas o asociales, así como de los síntomas en el terreno emocional (preocupación excesiva, irritabilidad, dificultades para dormir). Estos problemas pueden tener una importancia mayor que el propio TDAH y condicionar la presentación clínica, el pronóstico y el tratamiento. Entre los trastornos del aprendizaje, los más frecuentes son los de la lectoescritura. Por tanto, la presencia de un trastorno de lectoescritura tampoco descarta el diagnóstico de TDAH ni la posibilidad de utilizar un tratamiento para mejorar los síntomas si estuvieran presentes²⁵. En general, los más frecuentes son los siguientes: trastorno negativista desafiante (40-60%), trastornos específicos del aprendizaje (45%), ansiedad (30-45%), depresión (4-30%), trastorno de la conducta social (14-46%) y tics o trastor-

no de Tourette (9-11%)¹⁻⁶. El varón suele ser más propenso a los trastornos externalizantes (trastorno negativista-desafiante y trastorno de la conducta o asocial) y la mujer a los internalizantes (depresión y ansiedad)¹⁴. La tasa de conductas disruptivas en las niñas es la mitad que en los niños, lo que puede ser uno de los motivos por los que éstas son diagnosticadas más tarde y con menor frecuencia¹⁴.

Otro de los trastornos comórbidos más preocupantes es el abuso de sustancias tóxicas (alcohol, cocaína, etc.) al llegar la adolescencia y posteriormente a la edad adulta (16%)⁶. Los pacientes con TDAH tienen un riesgo 4 veces mayor de presentar este problema respecto a la población general²⁶. La coexistencia de trastornos comórbidos conductuales, la existencia de familiares con TDAH y el descontrol terapéutico del paciente aumentan el riesgo, así como la genética y los diferentes problemas que van surgiendo a lo largo de la vida: a) fracaso académico, dificultades sociales, caída en la autoestima y aparición de trastornos comórbidos durante la primera etapa escolar, y b) en los adolescentes y adultos jóvenes, el cuadro puede ser más complicado si no se ha abordado y tratado adecuadamente; los problemas académicos o laborales, los problemas comórbidos propios o intensificados en esta etapa (consumo de sustancias tóxicas, conductas antisociales) y la impulsividad reflejada en accidentes con vehículos pueden dificultar claramente tanto el tratamiento como la evolución de estos pacientes^{6,26}.

Tratamiento

El tratamiento del TDAH debe ser por definición multimodal, e incluir siempre medidas psicoeducativas individualizadas²⁷. La intervención debe recoger el ámbito familiar y el escolar⁶. En un primer paso, se deben explicar las características del trastorno a los padres y al propio paciente, establecer metas a corto y medio plazo y tomar las medidas ambientales oportunas. Tanto a los profesores como a los padres se les debe entrenar en la utilización de técnicas de modificación de conducta que ayuden a aumentar las conductas adaptativas del niño y, a la vez, disminuir y/o eliminar las conductas desadaptativas²⁷. En el entorno familiar o domiciliario deberán enseñarse técnicas de modificación de conducta, como refuerzo diferencial, programa de fichas, tiempo fuera, control de estímulos, modelado o contrato de contingencias, algunas de las cuales se mantendrán en el ámbito escolar. En muchos casos, en la escuela la simple consideración de ciertas medidas puede reflejarse en una mejora adaptativa inmediata: legalizar cierto movimiento (limpiar la pizarra, recados, etc.), sentar delante al niño, supervisión estrecha de las tareas (sobre todo en los exámenes escritos) y comportamientos mediante agendas (que supervisarán diariamente padres y profesores), aportar más tiempo para terminar tareas, etc.⁶. La utilización de técnicas cognitivas dentro del tratamiento puede ayudar al niño a autocontrolarse, a reflexionar ante su propia conducta y las consecuencias que se derivan de ella, y a disminuir su impulsividad

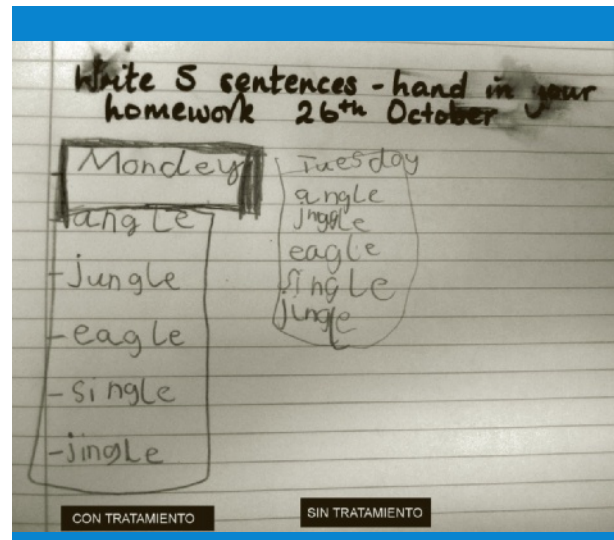


Figura 1.

y aumentar su capacidad de atención²⁷. Aunque los recursos terapéuticos son amplios, dedicaremos el apartado más importante a los dos tratamientos específicos para este trastorno: los psicoestimulantes y la atomoxetina (ATX).

Psicoestimulantes

Estos fármacos constituyen el tratamiento más empleado y eficaz para tratar los síntomas del TDAH. Su uso clínico se remonta a 1937, cuando Bradley los empleaba de forma empírica para mejorar la cefalea tras una neumoencefalografía, y constató anecdóticamente que muchos de estos niños mejoraban su atención y su conducta¹. Desde entonces, se han completado más de 200 ensayos controlados con diferentes psicoestimulantes que demuestran su eficacia sobre los síntomas cardinales del TDAH, así como sobre las relaciones personales, la agresividad, la conducta oposicionista, los rendimientos académicos a corto y medio plazo, etc.¹⁻⁶. De igual modo, es frecuente observar una mejora curricular en la precisión lectora y matemática, así como en la destreza manual y la grafía (figura 1)⁶.

Los objetivos del tratamiento son la remisión completa de los síntomas (situación ideal), o al menos la reducción de su intensidad, la mejora de las relaciones sociales con coetáneos, padres y profesores, la mejora en la calidad y la eficiencia del trabajo académico, el aumento de la independencia y la autonomía, una mayor autoestima y calidad de vida del paciente, así como una menor siniestralidad o accidentalidad¹⁻⁶. Tras el apunte de estos propósitos, salvo excepciones, el tratamiento debe ser continuado, incluyendo los fines de semana y las vacaciones¹.

Los estimulantes actúan bloqueando la recaptación de la dopamina y, en menor medida, la noradrenalina, en el terminal presináptico de las neuronas de la corteza prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo. Este bloqueo aumenta la neuro-

TABLA 2

Características de las diferentes formulaciones de metilfenidato

Nombre	Metilfenidato de liberación inmediata	Metilfenidato de liberación prolongada (MTF-LP 50/50)	Metilfenidato de liberación osmótica (OROS®)
Nombre comercial	Rubifén®	Medikinet®	Concerta®
Acción efectiva aproximada	4 h	8 h	12 h
Tipos de comprimidos	5, 10 y 20 mg	10, 20, 30 y 40 mg	18, 27, 36, 54 mg
Obligatorio tragar	No	No	Sí
Algunas ventajas	Ajustes muy flexibles. Probabilidad de falta de apetito durante el almuerzo o insomnio menor que con las otros dos formas de administración	Ajustes flexibles. Menos problemas de insomnio de conciliación que OROS®. Puede evitar tomas escolares	Evita toma escolar. Mayor estabilidad del efecto
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 cubre la tarde. Posible interferencia por la alimentación	Más falta de apetito en el almuerzo. 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 min	Microesferas. 50% absorción inmediata. 50% recubiertas de una sustancia antiácida= liberación prolongada. Acción inmediata es mayor que la de OROS	22% de metilfenidato en forma de cubierta (liberación inmediata). 78% sistema de liberación controlada vía bomba osmótica (OROS®)
Comentarios	Muy económico	Coste elevado	Coste elevado

transmisión catecolaminérgica post-sináptica en el cerebro¹. Las anfetaminas, además, producen una mayor liberación de catecolaminas al espacio interneuronal, efecto que no es propio de metilfenidato (MPH), lo que conduce a que éstas pueden ser efectivas en pacientes resistentes al tratamiento con este último^{1,28}. Los estimulantes se administran oralmente y su absorción es completa, cruzando con facilidad la barrera hematoencefálica. Se metabolizan en el hígado por hidrólisis. Se dispone para su uso clínico de MPH, dextrometilfenidato, dextroanfetamina, sales mixtas de anfetamina (una combinación de dextroanfetamina y anfetamina) y algunos otros fármacos^{1,28}. La cafeína no es un tratamiento adecuado en ningún caso¹. Dado que el MPH es el único estimulante disponible autorizado para su uso en el tratamiento del TDAH en España, nos centraremos en él en la presente revisión.

El ensayo de tratamiento multimodal (estudio MTA) demostró que los estimulantes eran más eficaces que otras medidas terapéuticas durante los primeros 14 meses de tratamiento controlado, aunque una vez que el estudio pasó a ser observacional, en las revisiones de los 24 y 36 meses, estas diferencias entre los distintos tipos de tratamiento quedaron reducidas²⁹⁻³⁴. Un metaanálisis de 62 estudios aleatorizados y controlados de 2.897 niños y adolescentes con TDAH demostraba claramente la eficacia del MPH en todas las escalas utilizadas³⁵. Su uso está claramente indicado en niños mayores de 6 años, adolescentes y adultos con síntomas de TDAH (cualquier subtipo, incluido el inatento «puro»), cuya repercusión sea evidente en el medio escolar, laboral o comunitario³⁶. En general, el 70% de los pacientes con TDAH responde adecuadamente, en comparación con el 4-30% que responde a placebo³⁶. La remisión sintomática se llega a conseguir hasta en el 50-60% de los casos tratados con formulaciones retardadas²⁸.

El uso de estos fármacos está probablemente indicado, aunque con precaución, en niños preescolares mayores de 4 años con síntomas muy acusados que no han respondido a una terapia psicoeducativa intensa y que muestren una repercusión grave (hay más de 10 ensayos aleatorizados que así lo indican), así como en niños con trastornos asociados del neurodesarrollo, como el trastorno del espectro autista o el retraso mental, entre otros, si existe una sintomatología de TDAH intensa y desproporcionada a su patología de base³⁶⁻⁴⁰. La experiencia general con MPH en estos grupos es aceptable; sin embargo, se debe iniciar el tratamiento por profesionales especializados, bajo estrecho control, debido a que los efectos adversos y las respuestas paradójicas son frecuentes³⁸⁻⁴⁰. Estos síntomas incluyen irritabilidad, tristeza, empeoramiento del comportamiento, etc.³⁷⁻⁴⁰. Algunos estudios recientes demuestran que el MPH puede emplearse con precaución en pacientes con TDAH y epilepsia controlada⁴¹. Por último, esta medicación puede empeorar el trastorno de ansiedad grave asociado con frecuencia al TDAH⁴², aunque la mejora en la calidad de vida de estos pacientes puede favorecer una mejora notable de la sintomatología anímica y ansiosa³⁶.

En España disponemos de tres presentaciones de MPH, que se comentan en la tabla 2. Es conveniente empezar con dosis bajas y después realizar una escalada progresiva en función del efecto y de la aparición o no de efectos secundarios⁶. Aunque las dosis suelen fluctuar entre 0,8 y 1,2 mg/kg/día, algunos niños precisan dosis superiores. Es recomendable administrar formulaciones de acción retardada desde el principio^{1,43}. Las diferentes formulaciones de MPH no son excluyentes. Permiten un ajuste individualizado del tratamiento, adaptándose a las necesidades del niño y de su familia. Aunque no es la norma, existe la posibilidad de utilizar de forma conjunta más de una formulación en el mismo paciente.

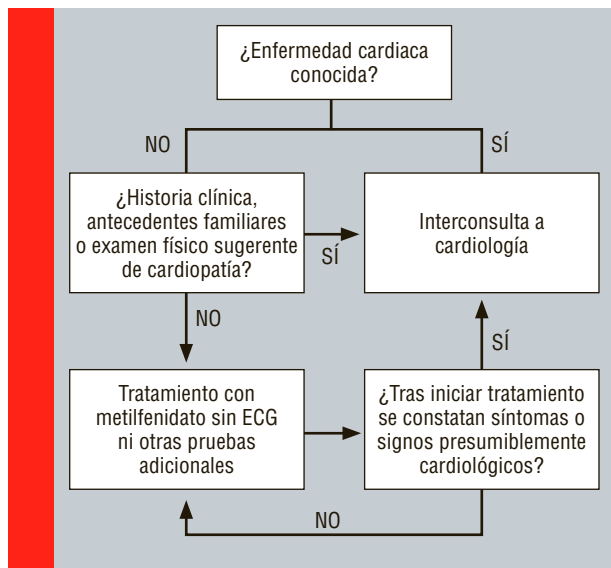


Figura 2. Evaluación cardíaca para niños y adolescentes que van a ser tratados con metilfenidato

La duración del tratamiento dependerá de cada paciente; es habitual que se mantenga hasta la adolescencia, y en algunos casos incluso en la edad adulta. El uso de estimulantes no produce dependencia ni aumenta el riesgo de abuso de sustancias (en todo caso lo disminuye, especialmente el consumo de alcohol)^{26,28,44,45}. Los efectos secundarios más frecuentes son la pérdida de apetito y el insomnio de conciliación, pero pueden aparecer otros, como cefalea, dolor abdominal, disforia, agitación, etc. Existen dudas sobre el retraso del crecimiento aún no resueltas por completo. En todo caso, dicho efecto parece producirse tan sólo con dosis elevadas, y utilizando las expuestas parece poco significativo⁴⁶. Respecto a los tics, tan sólo en una minoría de pacientes pueden recrudescerse, si están presentes, con el tratamiento, o aparecer *de novo*; en estos pacientes, el MPH debe usarse con precaución. Los tics no son una contraindicación absoluta para el uso de estimulantes²⁸. En cuanto a las recomendaciones sobre seguridad cardiovascular, no es necesario realizar sistemáticamente ningún electrocardiograma cuando se va a iniciar tratamiento con MPH (figura 2), aunque conviene hacer un seguimiento del peso, la talla, la presión arterial y la frecuencia cardíaca antes, poco después de iniciar el tratamiento y, ocasionalmente, de forma posterior (p. ej., cada 6 meses)⁴⁶.

Atomoxetina

La ATX es un fármaco no estimulante que actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina²⁶. Se comercializa con el nombre de Strattera[®]. Es un inhibidor altamente selectivo del transportador presináptico de este neurotransmisor, con una mínima afinidad para otros tipos de receptores noradrenérgicos y para otros transportadores o receptores de neurotransmisores⁴⁷. Sin embargo, en modelos experimentales se ha observado un aumento de la dopamina y la noradrenalina en la corteza prefron-

tal tras la administración de ATX, ya que el transportador en sí no es selectivo de la noradrenalina⁴⁷. Son numerosos los estudios que han demostrado una clara eficacia frente a placebo⁴⁷. La retirada del fármaco por ausencia completa de eficacia se constata en el 10-19% de los casos, mostrando una eficacia similar al MPH, tanto en los apartados de atención como de hiperactividad-impulsividad en una toma única por la mañana⁴⁷, aunque puede emplearse por la noche en casos de somnolencia diurna con una efectividad aceptable⁴⁷. Es posible que las tasas de respuesta y remisión sintomática sean ligeramente inferiores a las del MPH; sin embargo, hasta un 30% de los pacientes que no responden adecuadamente a un fármaco responden al otro, lo que es de máximo interés⁴⁷. A diferencia del MPH, el efecto no es inmediato, y es objetivable a partir de la segunda-tercera semana, de igual modo que su retirada puede no relacionarse con una disminución inmediata del efecto³⁶. La dosis recomendada al inicio es de 0,5 mg/kg/día y posteriormente de 1,2 mg/kg/día, y no se han encontrado diferencias significativas en el ámbito clínico con dosis superiores a 1,8 mg/kg/día⁴⁷. Se trata de un producto de coste muy elevado. Al igual que el MPH, los efectos adversos son escasos y generalmente bien tolerados, motivo por el cual se precisa su retirada en menos del 5% de los casos⁴⁷. Los efectos adversos más frecuentes son la pérdida de apetito, las molestias gastrointestinales y la somnolencia o cansancio^{26,47}. Puede aumentar la frecuencia cardíaca o la presión arterial, pero generalmente en rangos normales; sin embargo, debe emplearse con precaución en pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular⁴⁷. Se han descrito casos aislados de hepatotoxicidad idiosincrática, muy dudosamente relacionada con la ATX, por lo que no se recomienda el control sistemático de la función hepática en estos pacientes^{36,47}. De igual modo, se ha señalado una posible relación de la ATX con un riesgo incrementado de ideación suicida en estos pacientes; esta circunstancia podría estar más relacionada con el proceso de base, y no con la propia medicación^{6,36,47}. La principal ventaja es que puede aminorar los síntomas de ansiedad en mayor cuantía que el MPH²⁶ y su efecto protector sobre los tics^{26,47}, por lo que se trata de un fármaco muy interesante en los pacientes con TDAH y trastorno grave de ansiedad o en caso de tics comórbidos, como sucede en el trastorno de Tourette^{26,47}. La monitorización de la ATX ha de ser similar a la del MPH⁴⁷.

Conclusiones

El TDAH es, sin lugar a dudas, uno de los problemas más importantes en la edad pediátrica. Su diagnóstico es con frecuencia complejo y requiere tiempo, paciencia y pericia⁶. Sin embargo, el diagnóstico de sospecha puede ser sencillo de realizar para el pediatra y anticiparse de modo temprano. Dada la evolución conocida de este trastorno en el tiempo, y la eficacia de las medidas terapéuticas, una intervención temprana favorecerá el buen desarrollo adaptativo de estos pacientes, así como la reducción de la comorbilidad, tanto en frecuencia como en intensidad^{1,48}. Ya en el terreno farmacológico, tanto los trata-

mientos actuales como el incremento en los recursos terapéuticos ofrecen una garantía mayor en la eficacia de las actuaciones médicas¹.

Bibliografía

1. Connor DF. Stimulants. En: Barkley RA, ed. Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. Nueva York: Guilford Press, 2006; 608-647.
2. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. Child Adolesc Psychiatric Clin North Am. 2008; 17: 245-260.
3. Cardo E, Servera M, Llobera-Canaves J. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en población normal de la isla de Mallorca. Rev Neurol. 2007; 44: 10-14.
4. Pino P, Mojarro-Praxedes M. Hyperkinetic D disorders: double-phase epidemiological study of a population from Sevilla. An Psiquiatria. 2001; 17: 265-270.
5. Schonwald A. Update: attention deficit/hyperactivity disorder in the primary care office. Curr Opin Pediatr. 2005; 17: 265-274.
6. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N. El niño hiperactivo. JANO. 2007; 1.676: 27-33.
7. Connor DF, Steingard RJ. New formulations of stimulants for attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic potential. CNS Drugs. 2004; 18: 1.011-1.030.
8. Kopecková M, Paclt I, Petrásek J, Pacltová D, Malíková M, Zagaťová V. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6-10 age. Neuro Endocrinol Lett. 2008; 29: 246-251.
9. Sharp SI, McQuillin A, Gurling HM. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Neuropharmacology. 2009; 57: 590-600.
10. Mick E, Faraone SV. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatric Clin North Am. 2008; 17: 261-284.
11. Faraone S, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 1998; 44: 951-958.
12. Castellanos FX, Lee P, Sharp W, Jeffries N, Greenstein D, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA. 2002; 288: 1.740-1.748.
13. Bush G. Neuroimaging of attention deficit hyperactivity disorder: can new imaging findings be integrated in clinical practice? Child Adolesc Psychiatric Clin North Am. 2008; 17: 385-404.
14. Diamond A. Attention-deficit disorder (attention-deficit/hyperactivity disorder without hyperactivity): a neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity). Dev Psychopathol. 2005; 17: 807-825.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4.^a ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
16. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ. Trastornos de las funciones ejecutivas. Rev Neurol. 2006; 42: 45S-50S.
17. Romero-Ayuso DM, Maestú F, González-Marqués J, Romo-Barrientos C, Andrade JM. Disfunción ejecutiva en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la infancia. Rev Neurol. 2006; 42: 265-271.
18. Farré-Riba A, Narbona J. Escalas de Conners en la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad: nuevo estudio factorial en niños españoles. Rev Neurol. 1997; 25: 200-204.
19. Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N. Efectos del metilfenidato en los procesos cognitivo-atencionales. Uso de los test de ejecución continuada. Rev Neurol. 2008; 46: 47S-49S.
20. Faraone SV, Biederman J, Wever W, Russell RL. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998; 37: 185-193.
21. Warner-Rogers J, Taylor A, Taylor E, Sandberg S. Inattentive behaviour in childhood: epidemiology and implications for development. J Learn Disabil. 2000; 33: 520-536.
22. Weiss M, Worling D, Wasdell M. A chart review study of the inattentive and combined types of ADHD. J Atten Disord. 2003; 7: 1-9.
23. Willcutt EG, Pennington BF. Comorbidity of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: differences by gender and subtype. J Learn Disabil. 2000; 33: 179-191.
24. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: clinical response to three dose levels of methylphenidate. Pediatrics. 1991; 87: 519-531.
25. Shastri BS. Developmental dyslexia: an update. J Hum Genet. 2007; 52: 104-109.
26. Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR. Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan: the child, adolescent, and adult. Dis Mon. 2007; 53: 70-131.
27. Antshel KM, Barkley RA. Psychosocial interventions in attention deficit hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatric Clin North Am. 2008; 17: 421-437.
28. Biederman J, Spencer TJ. Psychopharmacological Interventions. Child Adolesc Psychiatric Clin North Am. 2008; 17: 439-458.
29. Wilens TE, Spencer TJ. The stimulants revisited. Child Adolesc Psychiatr Clin North Am. 2000; 9: 573-603.
30. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomised clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999; 56: 1.073-1.086.
31. The MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999; 56: 1.088-1.096.
32. The MTA Cooperative Group. The NIMH MTA follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Pediatrics. 2004; 113: 754-761.
33. The MTA Cooperative Group. The NIMH MTA follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. Pediatrics. 2004; 113: 762-769.
34. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007; 46: 989-1.002.
35. Schacher 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.
36. Montañés-Rada F, Gangoso-Fermoso AB, Martínez-Granero MA. Fármacos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Rev Neurol. 2009; 48: 469-481.
37. Greenhill LL, Posner K, Vaughan BS, Kratochvil CJ. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. Child Adolesc Psychiatric Clin North Am. 2008; 17: 347-366.
38. McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJ. Pharmacology of autism. Clin Neurosci Res. 2006; 6: 179-188.
39. Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N, Tavare E, Gringras P. Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in

- children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev.* 2006; 32: 575-583.
40. Handen BL, Gilchrist R. Practitioner review: psychopharmacology in children and adolescents with mental retardation. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006; 47: 871-882.
 41. Torres AR, Whitney J, González-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav.* 2008; 12: 217-233.
 42. Schatz DB, Rostain AL. ADHD with comorbid anxiety: a review of the current literature. *J Atten Disord.* 2006; 10: 141-149.
 43. 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.
 44. Biederman J, Wilens T, Mick E, et al. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics.* 1999; 104: 20E.
 45. Wilens T, McBurnett K, Stein M, et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005; 44: 1.015-1.023.
 46. Vitiello B. Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am.* 2008; 17: 459-474.
 47. Vaughan B, Fegert J, Kratochvil CJ. Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10: 669-676.
 48. Pardo A, Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM. Habilidades sociales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol.* 2009; 48: 107S-111S.