

Nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad

J. Artigas-Pallarés

NEW THERAPEUTIC OPTIONS IN THE TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Summary. Introduction. *The most frequently used pharmacological treatment for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) over the last few decades has been methylphenidate. Although methylphenidate is still one of the first choices in the treatment of ADHD, new alternatives have appeared with the intention of improving on some of its drawbacks. Development. The work being carried out on the development of drugs that may be an alternative to methylphenidate is centred on two main lines. On the one hand, preparations have been developed that allow the sustained release of methylphenidate by means of the SODAS and OROS techniques and these have allowed us to obtain methylphenidate preparations that only require a single daily dose. As an alternative to stimulants, other drugs have been studied that act by means of different mechanisms and which have proved to be quite effective in ADHD. Another recent arrival has been atomoxetine, a new drug with a noradrenergic action that was designed specifically for the treatment of ADHD. In this paper, we describe the neuropharmacological bases of these drugs, and the mechanisms of action and possible indications of each of them are also discussed. [REV NEUROL 2004; 38 (Supl 1): S117-23]*

Key words. Atomoxetine. Attention deficit/hyperactivity disorder. Dopaminergic pathways. Methylphenidate. Noradrenergic pathways. OROS. SODAS. Treatment of ADHD.

VÍAS DOPAMINÉRGICAS Y NORADRENÉRGICAS IMPLICADAS EN EL TDAH

El tratamiento neurofarmacológico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) se basa en mejorar los impulsos nerviosos en determinados circuitos frontoestriados, mediados por la dopamina o por la noradrenalina, que no funcionan de forma óptima. Los conocimientos de que disponemos en la actualidad son en gran medida empíricos, lo cual motiva que la especulación sobre el mecanismo de acción de cada fármaco, la interacción entre el fármaco y los neurotransmisores y la respuesta neurofisiológica a las variaciones en los flujos de los neurotransmisores sea, por lo menos en parte, especulativa.

La dopamina está implicada en distintas vías, cada una con funciones propias. Sin embargo, los síntomas derivados de cada una de las vías no son específicos, sino que al igual que sucede con las vías noradrenérgicas, la disfunción dopaminérgica puede extenderse a distintas vías.

La noradrenalina tiene importancia en la activación de las vías prefrontales, responsables de focalizar y mantener la atención, pero también en la mediación de la energía, la fatiga, la motivación y el interés. Las vías dopaminérgicas son (Fig. 1):

- *Vía nigroestriada*, que se proyecta desde la sustancia negra a los ganglios basales. Es una parte del sistema extrapiramidal que influye en el control del movimiento. La disfunción nigroestriada es la base fisiopatológica del síndrome de Parkinson y de los tics. La hiperactividad, propia del TDAH, también se vincula a la disfunción de esta vía.
- *Vía mesolímbica*, que une el área tegmental con el núcleo

accumbens. Es una parte del sistema límbico que está involucrada en muchas conductas, tales como las sensaciones placenteras, la euforia generada por drogas, y las alucinaciones y falsas percepciones que se presentan en las psicosis. La necesidad de gratificación inmediata y la tendencia a la adicción a las drogas que tienen los pacientes con TDAH se relacionan con la disfunción dopaminérgica mesolímbica.

- *Vía mesocortical*, que une el área tegmental ventral al córtex límbico. Tiene relación con los síntomas cognitivos que aparecen en la esquizofrenia.
- *Vía tuberoinfundibular*, que controla la secreción de prolactina. Se proyecta del hipotálamo a la glándula pituitaria.

Podemos entender algunos aspectos comórbidos del TDAH si tenemos en cuenta la complejidad de las vías noradrenérgicas y su interacción entre ellas.

Las vías noradrenérgicas son (Fig. 2):

- *Vía del locus coeruleus al córtex frontal*. Responsable de la regulación del estado de ánimo y, por tanto, implicada en la depresión.
- *Otras proyecciones del locus coeruleus al córtex frontal*, que tienen relación con la atención, la concentración, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento de la información.
- *Proyecciones del locus coeruleus al córtex límbico*, que afectan a las emociones, la energía, la fatiga, la agitación psicomotora y la capacidad intelectual.
- *Proyección del locus coeruleus al cerebelo*, que tiene relación con ciertos movimientos, especialmente el temblor.

La vía noradrenérgica del tronco cerebral regula la presión arterial.

Puesto que la disfunción no es específica para cada vía, se ha descrito un síndrome de deficiencia de noradrenalina (Tabla I) que involucra la disfunción de distintas vías noradrenérgicas. Esta descripción del fracaso global en la función noradrenérgica explica algunos de los aspectos comórbidos del TDAH.

Recibido: 26.01.04. Aceptado: 27.01.04.

Unidad de Neuropediatría. CMRAIA. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Artigas-Pallarés. Hospital de Sabadell. Parc Taulí, s/n. E-08208 Sabadell (Barcelona). E-mail: 7280jap@comb.es

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

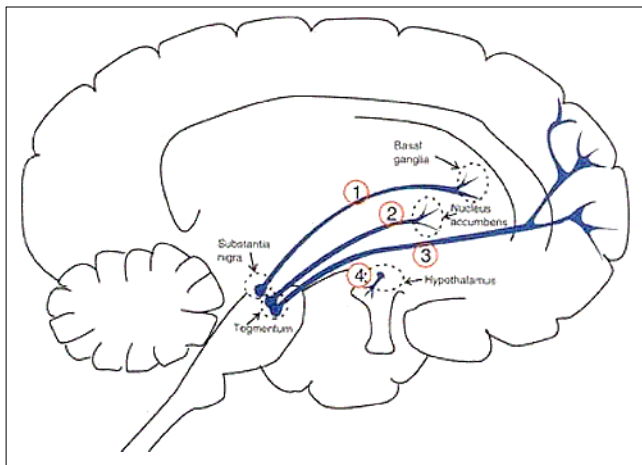


Figura 1. Vías dopaminérgicas.

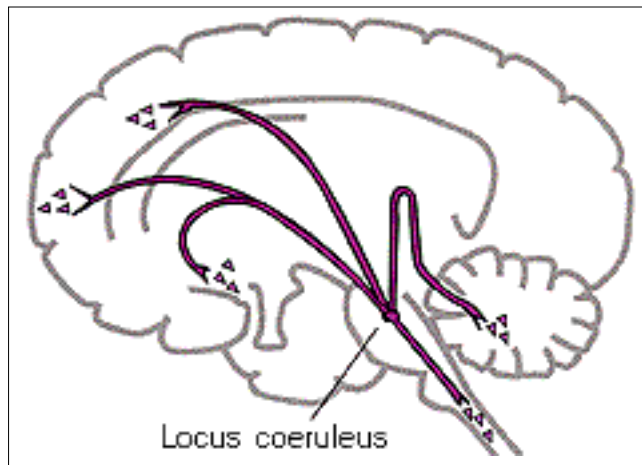


Figura 2. Vías noradrenérgicas.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN PREFERENTEMENTE SOBRE LAS VÍAS DOPAMINÉRGICAS

Metilfenidato

Los fármacos que se recomiendan para el tratamiento del TDAH actúan sobre las vías noradrenérgicas y dopaminérgicas, tratando de optimizar la función alterada.

El fármaco más utilizado en el tratamiento del TDAH es el metilfenidato (MTF). Su eficacia está ampliamente avalada por los numerosos estudios realizados y acreditada por uso mantenido desde hace cinco décadas. Se ha constatado su eficacia en el rendimiento escolar [1], en la conducta [2] y en la interacción social con los compañeros [3].

La acción del MTF viene mediada por una inhibición selectiva de la recaptación de dopamina.

El efecto del MTF es ligeramente distinto en pacientes diagnosticados de TDAH que en individuos normales. En los pacientes con TDAH, el MTF tiene un efecto paradójico, puesto que disminuye la hiperactividad y permite focalizar y mantener la atención; por otra parte, apenas crea tolerancia y, por tanto, generalmente no es necesario escalar dosis. En individuos sin TDAH, los efectos son distintos, puesto que producen una hiperestimulación, y para obtener una respuesta es necesario ir incrementando las dosis. También es posible, en individuos normales, una sensibilización, la cual puede ocasionar reacciones psicóticas.

La forma de MTF más utilizada es el MTF de liberación inmediata (Rubifen®). Si bien la tolerancia del MTF de liberación inmediata suele ser buena, no deja de presentar algunos inconvenientes. Los problemas más relevantes son los siguientes:

- El efecto tiene una duración de entre dos y cuatro horas, lo cual condiciona que en muchos casos se deban utilizar tres o incluso cuatro tomas para conseguir un efecto sostenido. Este problema se incrementa por el hecho de requerir una o dos tomas durante el horario escolar. Algunos pacientes, especialmente en la edad adolescente, aceptan muy mal medicarse en el colegio, más todavía si lo deben hacer en el comedor, en presencia de sus compañeros. Un problema adicional con la administración de la medicación en el colegio puede venir determinado por una normativa restrictiva respecto a la administración de fármacos en el colegio.
- Algunos niños toleran mal el MTF a causa de efectos indeseables: cefalea, dolor abdominal, anorexia, insomnio, an-

Tabla I. Síndrome de deficiencia en noradrenalina.

Déficit de atención
Problemas de concentración
Déficit en memoria de trabajo
Lentitud en el procesamiento de la información
Depresión
Retraso psicomotor
Fatiga

siedad, irritabilidad y tendencia al llanto. Algunas molestias como la cefalea y el dolor abdominal, aunque suelen ser leves, se han informado en un tercio de los pacientes [4].

- Los estimulantes pueden empeorar los tics o desencadenar tics en un niño predispuesto [5,6]. Aunque estudios más recientes han restado importancia a este hecho [7], no por ello deja de ser un problema que impide el uso del MTF en algunos niños. Un estudio ha mostrado que un 30% de los pacientes con TDAH tratados con MTF incrementaban sus tics, pero a dosis bajas de estimulante, los tics apenas empeoraban [8].
- El efecto rebote consiste en un estado de nerviosismo e irritabilidad, con el consiguiente empeoramiento de la conducta, a las tres o cuatro horas de haber administrado el MTF. Esto representa, en algunos niños, un serio problema. Lo presentan alrededor de un tercio de los niños tratados con MTF [9], aunque la magnitud del mismo varía mucho entre unos casos y otros.
- Un ligero aumento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, aunque hasta el presente no se ha demostrado que tenga consecuencias a largo plazo.
- El MTF no sólo no es eficaz en algunos de los aspectos comórbidos del TDAH, sino que incluso puede empeorarlos. Tal es el caso de la ansiedad, de la depresión, del trastorno obsesivocompulsivo y, como se ha señalado, del síndrome de Tourette. Sin embargo, no por ello cualquiera de estas situaciones representa de entrada una contraindicación absoluta para utilizar el MTF.

Tabla II. Dosis y conversiones entre distintas preparaciones de metilfenidato.

Dosis previa de MTF	Dosis recomendada de MTF SR	Dosis recomendada de MTF OROS
5 mg/dos o tres dosis	20 mg/una dosis	18 mg/una dosis
10 mg/dos o tres dosis	40 mg/una dosis	36 mg/una dosis
15 mg/dos o tres dosis	60 mg/una dosis	54 mg/una dosis
20 mg/dos o tres dosis	80 mg/una dosis	72 mg/una dosis

Por estos motivos han aparecido nuevas opciones terapéuticas. Una línea de investigación farmacológica se ha dirigido a ampliar la duración del efecto del MTF, y otra se ha orientado a desarrollar otros fármacos que puedan evitar algunos de los inconvenientes del MTF.

Estimulantes de acción prolongada

Con el fin de obviar los problemas derivados de las limitaciones en la duración del efecto, se han desarrollado preparados que permiten una liberación sostenida del principio activo y, por tanto, una acción más prolongada.

A partir de la investigación sobre formas de liberación prolongada han aparecido distintos tipos de preparaciones, cada una de ellas con un perfil de liberación distinto.

Ritalin SR[®]

La primera opción fue el Ritalin SR (*Ritalin hydrochloride USP*), aparecido hace poco más de 10 años en Estados Unidos. Con las tabletas SR, el MTF se absorbe más lentamente, lo cual permite que su efecto se mantenga a partir de las 1,3 hasta las 8,2 horas, a partir de su administración, con un pico a las 4,7 horas. Si bien su eficacia es idéntica al MTF de liberación inmediata, el retraso en el inicio del efecto puede representar un inconveniente en algunos casos. Por ello, puede ser una buena opción la administración concomitante de una pequeña dosis de MTF de liberación inmediata. Ello obliga a un control ajustado sobre el nivel de respuesta a lo largo del día. La dosis de MTF SR es la misma dosis total de MTF de liberación inmediata, o sea, la suma de tres tomas. Las tabletas SR deben tragarse y no pueden partirse.

Por el momento no está disponible en España, si bien es probable que se comercialice en un plazo relativamente corto.

MTF SODAS (Ritalin LA[®])

Otra formulación del MTF (Ritalin LA) es la elaborada mediante la tecnología SODAS (del inglés, *Spheroidal Oral Drug Absorption System*). La cápsula está formada por una cubierta que contiene la mitad de la dosis de MTF en forma de MTF de liberación inmediata, en tanto que la otra mitad se reviste de una capa de protección entérica que permite la liberación del principio activo a las 4 horas. En realidad, la forma LA mimetiza, en una sola toma, la administración de dos tomas de MTF de liberación inmediata con una separación de 4 horas. No añade ninguna otra ventaja que no sea la comodidad de administración.

Este fármaco no está disponible en España.

Metadate CD[®]

Otra variante del MTF es la suministrada con el nombre comercial de Metadate CD. En este caso se ha asociado, en una misma cápsula, un 30% de MTF y un 70% de MTF de libera-

ción lenta. De este modo se alcanza un efecto prolongado y sostenido durante unas 9 horas. Utiliza una técnica similar a la técnica SODAS.

Este fármaco no está disponible en España.

Focalin[®]

En noviembre de 2001 salió al mercado en Estados Unidos una nueva variante del MTF. Su nombre comercial es Focalin y, en realidad, se trata de una evolución del MTF clásico al que se le ha eliminado el isómero L, poco activo. Focalin contiene únicamente el isómero D, con lo cual, con la mitad de dosis, se consigue el mismo efecto que con el MTF. En realidad no se trata de un nuevo fármaco y no parece aportar ninguna ventaja sustancial.

Este fármaco no está disponible en España.

MTF OROS (Concerta[®])

Más recientemente se ha introducido la tecnología OROS. Esta técnica, de mayor sofisticación que las anteriores, permite una liberación sostenida del MTF gracias a una cápsula que contiene dos compartimientos de MTF. Un compartimiento permite la liberación inmediata del MTF, mientras que el otro libera de forma sostenida su contenido mediante un mecanismo determinado por la penetración de contenido gástrico en el compartimiento. La entrada del contenido gástrico viene regulada por un gradiente osmótico.

Con ello se obtiene un efecto sostenido durante 10-12 horas, con la misma respuesta, a corto plazo, que con el MTF de liberación inmediata [10].

Las ventajas de la formulación OROS son:

- Requiere una sola toma, con lo que se evitan descuidos y, sobre todo, la necesidad de implicar a maestros y personal de la escuela en el tratamiento.
- Se evita el efecto rebote.
- El rendimiento escolar no queda tan vinculado temporalmente a la administración de un fármaco.
- Mantiene su eficacia durante las horas siguientes al horario escolar, con lo cual actúa sobre la conducta en el entorno familiar y permite realizar el trabajo extraescolar bajo el efecto del MTF.

Las equivalencias de dosis entre el MTF de liberación inmediata, el MTF SR y Concerta se exponen en la tabla II.

Recientemente se ha evaluado la eficacia y tolerancia de una cápsula con 72 mg de MTF OROS, en adolescentes de edades comprendidas entre 13 y 18 años. Se pudo apreciar que un 31% de los adolescentes obtenía la mejor respuesta a esta dosis, sin incrementar los efectos secundarios.

También se ha estudiado la repercusión del MTF OROS en la conducción de vehículos en adolescentes. La conclusión ha sido que el MTF OROS mejora sensiblemente los errores de conducción derivados de la inatención [11].

Las desventajas frente al MTF de liberación inmediata son:

- Menor flexibilidad para ajustar las dosis.
- Precio más elevado.
- En caso de insomnio no es posible reducir la dosis de la última toma.

Recientemente se ha sugerido, en caso de problemas para conciliar el sueño, la administración de una dosis nocturna de ciproheptadina (4-8 mg), con el fin de paliar tanto el insomnio

como la pérdida de apetito. Los resultados en el único estudio al respecto parecen favorables [12].

Se comercializará en España en breve plazo.

Adderall[®] y *Adderall XR*[®]

Dentro del grupo de los estimulantes está teniendo muy buena aceptación en Estados Unidos el Adderall. Este preparado está formado por la combinación de cuatro sales anfetamínicas. Aunque su efecto no es sensiblemente distinto del MTF, un reciente metanálisis, comparando ambos estimulantes, sugiere una eficacia ligeramente superior en el Adderall [13]. El efecto de Adderall se mantiene durante unas 6 horas.

Siguiendo el mismo diseño que con el Ritalin LA, se ha desarrollado el Adderall XR. Con ello se consigue un efecto mantenido durante unas 10-12 horas. Adderall XR contiene en la misma cápsula una mitad de Adderall de liberación inmediata, y otra mitad que se libera a las 4 horas.

No se comercializa en España.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN PREFERENTEMENTE SOBRE LAS VÍAS NORADRENÉRGICAS

Reboxetina (*Irenor*[®])

La reboxetina (*Irenor*) es un antidepresivo con un mecanismo de acción novedoso: se trata de un inhibidor puro de la concentración de la noradrenalina y el primer psicofármaco que inicia una nueva familia, los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.

En un principio, las teorías neuroquímicas de la depresión enfatizaban su vinculación con la noradrenalina, hipótesis que cayó en desgracia en los años noventa al ser desplazada por la teoría serotoninérgica. Hoy se sabe que la acción sobre ambas vías es igualmente eficaz en el tratamiento de la depresión y se considera que, más allá de una hipótesis causal, los sistemas noradrenérgicos, serotoninérgicos o incluso dopaminérgicos son simples vías de entrada al cerebro.

La reboxetina se ha mostrado eficaz no sólo en la depresión, sino también en la fatiga, la apatía y el TDAH, si bien en este último aspecto apenas se ha estudiado. Debe considerarse el uso de la reboxetina en el tratamiento del TDAH cuando éste se asocia a depresión, es decir, cuando predominan los síntomas de fatiga y apatía y, además, han fracasado fármacos más específicos.

En casos de depresión que sólo respondan parcialmente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y en los que exista una falta de concentración y dificultades en la memoria de trabajo, puede asociarse la reboxetina a un ISRS, actuando de este modo, simultáneamente, sobre las vías serotoninérgica y noradrenérgica [14].

Atomoxetina (*Strattera*[®])

La atomoxetina (ATM), comercializada en Estados Unidos en 2003, es un potente inhibidor de la recaptación presináptica de noradrenalina, en tanto que su acción sobre los receptores noradrenérgicos o sobre otros transportadores o receptores de otros neurotransmisores es mínima. Su interés viene avalado por el hecho de ser diseñado y propuesto como un fármaco de acción específica para el TDAH.

Los primeros estudios comparativos de la ATM con el MTF de liberación inmediata sugieren resultados similares en cuanto a eficacia sobre el TDAH [15]. Sin embargo, si bien se apunta

Tabla III. Características de los fármacos que actúan preferentemente sobre las vías noradrenérgicas.

	Dosis	N.º de tomas	Efectos secundarios
Reboxetina	No hay estudios en edad pediátrica	2	Sequedad de boca, insomnio
Atomoxetina	1,2 mg/kg/día	1-2	Cefalea, dolor abdominal, pérdida de apetito

como una opción importante para el tratamiento del TDAH, por el momento la experiencia está todavía limitada por el escaso número de estudios, sobre todo, los que utilicen como grupo control a pacientes tratados con estimulantes.

Un campo en el que parece especialmente interesante el uso de la ATM es en el de TDAH con ansiedad y depresión, comorbilidad observada en alrededor del 30% de los pacientes [16, 17]. En este sentido, la ATM se ha mostrado eficaz en dicha comorbilidad, tanto si se administra la ATM aisladamente como si se asocia a fluoxetina. La asociación de ATM y fluoxetina ha mostrado mejor respuesta que la ATM aislada, aunque las diferencias entre ambas opciones no son significativas [18].

Otra situación en la que la ATM podría desempeñar un papel interesante es en la asociación de TDAH y tics. Se conoce bien la comorbilidad entre TDAH y síndrome de Tourette [19]. A pesar de que pudiera ser exagerado el reparo existente, hasta fechas recientes, respecto al uso de estimulantes en pacientes con tics, en casos concretos el MTF puede resultar problemático en niños con tics. Un estudio de ATM en pacientes con TDAH y tics ha mostrado resultados satisfactorios, tanto para el TDAH como para los tics, valorados de acuerdo con la *Yale Global Tic Severity Scale* [20].

Por el momento, la tolerancia de la ATM parece buena. Se han observado vómitos y somnolencia en algunos pacientes, además de un ligero aumento de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, como sería de esperar en un fármaco noradrenérgico. Sin embargo, al igual que se ha visto con el MTF, estos cambios carecen de significación clínica.

El único estudio que ha abordado el efecto a largo término de la ATM sobre el crecimiento ha sugerido un ligero estancamiento en el peso, que se recupera a lo largo del tratamiento. Los efectos sobre la altura son mínimos. Este estudio se basa en 429 pacientes de edades comprendidas entre 6 y 18 años, tratados durante 2 años [21].

En la tabla III se resumen las características de estos fármacos.

OTROS FÁRMACOS QUE SE HAN UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DEL TDAH

Además de los anteriores, otros fármacos no estimulantes han mostrado alguna eficacia en el tratamiento del TDAH y, actualmente, pueden considerarse como opciones de segunda línea. Entre estos fármacos se deben incluir los que se exponen en la tabla IV.

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (ADT) actúan mediante el bloqueo de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Sin embargo, tienen efectos presinápticos y postsinápticos variables, lo cual gene-

Tabla IV. Otros fármacos no estimulantes que se han utilizado en el tratamiento del TDAH.

Antidepresivos tricíclicos
Antidepresivos no tricíclicos
Inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina
Bupropión
Inhibidores de la monoaminoxidasa
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Venlafaxina
Antipsicóticos atípicos
Agonistas α -noradrenérgicos
Antagonistas β -noradrenérgicos
Buspirona
Antiepilépticos
Carbamacepina
Topiramato

ra respuestas frecuentemente impredecibles. Los ADT han demostrado efectos positivos en el TDAH, especialmente en los síntomas conductuales, pero en los aspectos cognitivos la eficacia de los ADT es más limitada [22]. En cualquier caso, no han podido demostrar una eficacia similar a la del MTF. Los ADT son fármacos cuyo uso no resulta fácil, pues debe ajustarse la dosis de acuerdo con la respuesta individual. El principal problema de los ADT son los efectos sobre la conducción cardíaca, lo cual limita su uso. Se han descrito algunos casos de muerte súbita en adolescentes tratados con ADT, aunque la relación causal entre la administración del fármaco y el accidente no está muy clara. En cualquier caso, aunque los ADT deben considerarse fármacos de bajo riesgo, es aconsejable practicar una electrocardiografía (ECG) antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

Bupropión

El bupropión es un antidepresivo que tiene efectos agonistas dopaminérgicos y noradrenérgicos. Ha demostrado efectos favorables en el TDAH en estudios controlados con grupos grandes de pacientes, tanto de edad infantil como de edad adulta [23]. El bupropión, aunque comercializado en España, su forma de presentación y su indicación se han limitado al uso en la deshabituación del hábito de fumar.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Dentro de este grupo se ha estudiado con resultado positivo, en el tratamiento del TDAH, la selegilina (Plurimen[®]) en dosis bajas en pacientes de edades comprendidas entre 6 y 18 años, que además presentaban tics [24]. Las dosis utilizadas oscilaron entre 5 y 15 mg/día. En otro estudio similar también se obtuvieron resultados favorables para TDAH [25]. Este fármaco se comercializa en España como antiparkinsoniano. Es un inhibidor de la monoaminoxidasa B (MAO B), que es la responsable principal de la degradación de dopamina. Mediante esta acción se produce un aumento de la concentración de dopamina en los segmentos cerebrales nigroestriados. Co-

mo producto de degradación, en el suero y la orina se encuentra N-demetildeprenilo, R(-)-metanfetamina y R(-)-anfetamina. La limitación más importante para el uso de los IMAO B es el riesgo de crisis hipertensivas asociadas a transgresiones dietéticas (consumo de queso u otros alimentos, ricos en tiramina) e interacción con otros fármacos. La asociación a ISRS puede desencadenar un síndrome serotoninérgico. Por estos motivos sólo puede tomarse en consideración su uso, con las debidas precauciones, en casos refractarios a otros fármacos.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los ISRS son eficaces en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo en la infancia y la adolescencia; sin embargo, no han podido demostrar eficacia en el TDAH. No obstante, la frecuente comorbilidad del TDAH con los trastornos a los cuales se dirigen los ISRS permite introducirlos dentro del arsenal terapéutico para el TDAH. En estos casos puede resultar muy útil la combinación de ISRS con MTF [26].

Venlafaxina (Dobupal[®])

La venlafaxina es un fármaco comercializado en España desde 1995 para el tratamiento de la depresión. No guarda relación química con otros antidepresivos, tales como IMAO B, ADT o ISRS. Según parece, su mecanismo de acción consiste en la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina y noradrenalina en la sinapsis, incrementando las concentraciones de ambos tipos de neurotransmisores. Inhibe, pues, las bombas de serotonina y de noradrenalina. Además, inhibe débilmente la recaptación de dopamina. La venlafaxina carece prácticamente de afinidad para los receptores muscarínicos, histaminérgicos y adrenérgicos.

Los estudios sobre TDAH para este fármaco se han realizado casi exclusivamente en adultos, y si bien los resultados son positivos, se observa una elevada tasa de abandono del fármaco a causa de sus efectos secundarios, tales como un aumento de la hiperactividad o hipertensión diastólica [27].

Antipsicóticos atípicos

El más utilizado es la risperidona (Risperdal[®]). Se trata de un antagonista monoaminérgico selectivo con propiedades únicas. Posee una alta afinidad por los receptores 5-HT₂ serotoninérgicos y D₂ dopaminérgicos. Si bien sus efectos sobre el déficit de atención son muy limitados o nulos, puede representar una opción muy interesante cuando existe comorbilidad con el trastorno de conducta de oposición desafiante [28]. Dada su eficacia en el tratamiento de los tics, también puede ser una opción para el TDAH asociado a síndrome de Tourette [29]. Debe iniciarse con dosis muy bajas e ir aumentando lentamente hasta alcanzar el efecto deseado. Generalmente se obtiene una respuesta favorable en dosis bajas, entre 1 y 4 mg. Los efectos secundarios más frecuentes son aumento de peso, incontinencia de orina, ginecomastia y efectos extrapiramidales.

Agonistas alfa noradrenérgicos

La clonidina (Catapresan[®]) es un agonista α_2 -noradrenérgico que se utiliza principalmente como hipotensor, con efecto positivo en los problemas de conducta derivados de la hiperactividad en el TDAH [30]. Sin embargo, no mejora la atención. Las dosis recomendadas son de 4-5 μ g/kg, repartidos en tres tomas, aunque es necesario ajustar las dosis de acuerdo con la respuesta de cada niño. Debido a su efecto favorable sobre los tics, está muy indicada en el TDAH con comorbilidad con el síndrome de Tou-

Tabla V. Características de los fármacos de segunda línea en el tratamiento del TDAH.

	Mecanismo de acción	Dosis	N.º de tomas	Efectos secundarios
Antidepresivos tricíclicos	Bloqueo de la recaptación de serotonina y noradrenalina	2-5 mg/kg/día	1 o 2	Alteraciones en la conducción cardíaca, acción anticolinérgica (sequedad de boca, visión borrosa)
Bupropión	Agonista dopaminérgico y noradrenérgico	3-6 mg/kg/día	3	Irritabilidad, insomnio
Selegilina	Inhibidor de la monoaminoxidasa B	0,2-0,6 mg/kg/día	2-3	Restricciones dietéticas, crisis hipertensivas, insomnio
Venlafaxina	Inhibición selectiva de la recaptación de serotonina y noradrenalina	1-3 mg/kg/día	2-3	Irritabilidad, insomnio
Risperidona	Antagonista monoaminérgico selectivo	1-4 mg/día	1-2	Efectos extrapiramidales, ganancia de peso, sedación excesiva
Clonidina	Agonista α_2 -noradrenérgico	4-5 μ g/kg/día	3	Hipotensión, sedación excesiva
Buspirona	Agonista sobre los receptores serotoninérgicos	0,5 mg/kg/día	3	Mareos, cefalea, somnolencia
Carbamacepina	Bloqueo de los canales de Na ⁺	15-20 mg/kg/día	2	Rash, leucopenia, ataxia
Topiramato	Gabérgico	No establecidas en niños para esta indicación	3	Pérdida de apetito, litiasis renal

rette. Su principal efecto secundario es la sedación excesiva y la hipotensión. A raíz de haberse descrito cuatro casos de muerte súbita en pacientes que tomaban concomitantemente MTF, se planteó la cuestión de si la administración simultánea de ambos fármacos podía representar un riesgo. Aunque no parece, a raíz de la revisión profunda de dichos casos, que exista un riesgo cardiocirculatorio por la administración simultánea de clonidina y MTF, se recomienda monitorización electrocardiográfica.

Dentro de este grupo, ha despertado interés la guanfacina, que se ha mostrado eficaz tanto para la hiperactividad como para el déficit de atención [31], pero no se comercializa en España.

Buspirona (Buspar[®])

Es un ansiolítico no relacionado estructuralmente con las benzodiazepinas, barbituratos u otros agentes ansiolíticos. Pertenece a un nuevo grupo químico (azaspirodecanodionas) con un perfil farmacológico distinto del de las benzodiazepinas, pues carece de acciones hipnóticas, anticonvulsionantes y miorelajantes, no altera la memoria y más que sedación produce insomnio. Su mecanismo de acción se debería al efecto agonista sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. También tiene un moderado efecto dopaminérgico y α -adrenérgico. Comercializado en España como Buspar, los estudios iniciales dan soporte a su utilización para mejorar tanto los síntomas propios del TDAH como la conducta disruptiva [32,33].

Carbamacepina (Tegretol[®])

La carbamacepina, además de ser un anticonvulsionante, también es un estabilizador del estado de ánimo. A pesar de que su utilización en el TDAH ha sido empírica y ha mostrado efectos favorables, se desconoce el mecanismo de actuación en dicho trastorno. No puede excluirse la posibilidad de que la mejora en el TDAH esté vinculada a su acción eutimizante o, incluso, a la estabilización de la actividad paroxística que presentan algunos pacientes con TDAH. A pesar de todo, un metanálisis aporta fuertes argumentos a favor de su eficacia en el TDAH [34]. El principal problema de la carbamacepina es la posible aparición de *rash*, que en raras ocasiones puede ser grave.

Topiramato (Topamax[®])

El topiramato es un fármaco introducido como antiepiléptico, cuyo principal mecanismo de acción es la potenciación de la acción gabérgica.

Al margen de su probada acción sobre el control de crisis epilépticas, últimamente se ha extendido su uso a diversos trastornos psicopatológicos. El más estudiado ha sido el efecto del topiramato en trastornos de la alimentación, donde se han obtenido resultados muy positivos [35]. También se ha estudiado su eficacia en trastornos de la personalidad, y a pesar de la resistencia de estos trastornos al tratamiento, se vio una respuesta positiva sobre el estado de ánimo y el control de la impulsividad [36]. Puesto que la impulsividad es un componente importante en el TDAH tipo combinado y en el TDAH tipo con predominio de la hiperactividad/impulsividad, puede apuntarse como un posible candidato a cubrir alguno de los componentes sintomáticos del TDAH y su comorbilidad.

La tabla V muestra las características principales de cada uno de estos fármacos.

FÁRMACOS PARA EL TDAH EN FASE DE INVESTIGACIÓN

En los últimos años, algunos datos recogidos sugieren que una desregulación nicotínica puede contribuir a la fisiopatología del TDAH, puesto que la activación nicotínica mejora la neurotransmisión dopaminérgica. Probablemente éste sea el motivo de que el TDAH incrementa de forma muy notable el riesgo de consumo de tabaco. También se ha demostrado que, en sujetos normales, la activación nicotínica mejora la memoria, la atención y las funciones ejecutivas.

Por ello se ha estudiado el uso de un derivado nicotínico en el tratamiento del TDAH. Los resultados iniciales parecen satisfactorios porque un 40% de pacientes adultos mostró mucha o muchísima mejoría, frente a un 13% de los pacientes con placebo [37]. De todos modos, todavía no está claro el interés que puede tener la nicotina en un futuro para el tratamiento del TDAH.

BIBLIOGRAFÍA

- Rappaport MD, Denney C, DuPaul GJ, Gardner MJ. Attention deficit disorder and methylphenidate: normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 882-93.
- Barkley RA. The effects of methylphenidate on the interactions of pre-school ADHD children with their mothers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 336-41.
- Whalen CK, Henker B, Collins BE, McAuliffe S, Vaux A. Peer interaction in a structured communication task: comparisons of normal and hyperactive boys and of methylphenidate (Ritalin) and placebo effects. *Child Dev* 1979; 50: 388-401.
- Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990; 86: 184-92.
- Caine ED, Ludlow CL, Polinsky RJ, Ebert MH. Provocative drug testing in Tourette's syndrome: d- and l-amphetamine and haloperidol. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984; 23: 147-52.
- Gadow KD, Nolan EE, Sverd J. Methylphenidate in hyperactive boys with comorbid tic disorder: II. Short-term behavioral effects in school settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 462-71.
- Gadow KD, Nolan E, Sprafkin J, Sverd J. School observations of children with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid tic disorder: effects of methylphenidate treatment. *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16: 167-76.
- Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, et al. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 589-96.
- Johnston C, Pelham WE, Hoza J, Sturges J. Psychostimulant rebound in attention deficit disorder boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 806-10.
- Swanson JM. Sponsored at region IX-X Annual Meeting of the Ambulatory Pediatric Association. Carmel, CA, February 12-13, 2000.
- Cox D, Humphrey J, Merkel R, Penberthy J, Kovatchev B. OROS methylphenidate treatment and driving performance of ADHD adolescents. 50th Annual Meeting, Miami, October 14-19, 2003.
- Burleson DW. Cyproheptadine for stimulant-induced weight loss: a chart review. 50th Annual Meeting, Miami, October 14-19, 2003.
- Faraone SV, Biederman J, Roe C. Comparative efficacy of Adderall and methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 468-73.
- Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- Kratochvil C, Heiligenstein J, Dittmann R, Spencer T, Biederman J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 776-84.
- Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Tsuang MT. Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 633-42.
- Jensen PS, Shervette RE, Xenakis SN, Richters J. Anxiety and depressive disorders in attention deficit disorder with hyperactivity: new findings. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1203-9.
- Michelson D, Kratochvil C, Newcorn J, Gao H. Atomoxetine for comorbid ADHD and affective symptoms. 50th Annual Meeting, Miami, October 14-19, 2003.
- Cohen DJ, Leckman JF, Pauls D. Neuropsychiatric disorders of childhood: Tourette's syndrome as a model. *Acta Paed* 1997; Suppl 422: 106-11.
- Allen AJ, Mc Cracken J, Leonard H, Dunn D, Budman C, Geller D, et al. Improvement of ADHD in children with tic disorders. 50th Annual Meeting, Miami, October 14-19, 2003.
- Michelson D, Spencer T, Ruff D, Feldman P. Long-term effects of atomoxetine on grown in children with ADHD. 50th Annual Meeting, Miami, October 14-19, 2003.
- Rappaport MD, Carlson GA, Kelly KL, Pataki C. Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. Separate and combined effects on cognitive function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 333-42.
- Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1314-21.
- Jankovic J. Deprenyl in attention deficit associated with Tourette's syndrome. *Arch Neurol* 1993; 50: 286-8.
- Feigin A, Kurlan R, McDermott MP, Beach J, Dimitropoulos T, et al. A controlled trial of deprenyl in children with Tourette's syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996; 46: 965-8.
- Artigas-Pallarés J. Comorbilidad en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S68-78.
- Adler LA, Resnick S, Kunz M, Devinsky O. Open-label trial of venlafaxine in adults with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 785-8.
- Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1026-36.
- Bruggeman R, Van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkrigde SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 50-6.
- Steingard R, Biederman J, Spencer T, Wilens T, González A. Comparison of clonidine response in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 350-3.
- Malhotra S, Santosh PJ. An open clinical trial of buspirone in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 364-71.

**NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS
EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO
POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD**

Resumen. Introducción. *El tratamiento farmacológico más utilizado durante las últimas décadas para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) ha sido el metilfenidato. Si bien el metilfenidato sigue siendo una de las primeras opciones en el tratamiento del TDAH, han aparecido nuevas alternativas con la intención de mejorar alguno de sus inconvenientes. Desarrollo. Las vías de desarrollo de fármacos alternativos al metilfenidato se centran en dos líneas. Por una parte, se han diseñado preparaciones de metilfenidato de liberación sostenida, mediante las técnicas SODAS y OROS, que han permitido obtener preparados de metilfenidato que requieren una sola dosis diaria. Como alternativa a los estimulantes, se han estudiado otros fármacos, con diversos mecanismos de acción, que han mostrado cierta eficacia en el TDAH. También ha aparecido recientemente la atomoxetina, un nuevo fármaco de acción noradrenérgica, diseñando específicamente para el tratamiento del TDAH. En este artículo se exponen las bases neurofarmacológicas de dichos fármacos y se comentan los mecanismos de acción y las posibles indicaciones de cada uno de ellos. [REV NEUROL 2004; 38 (Supl 1): S117-23]*

Palabras clave. Atomoxetina. Metilfenidato. OROS. SODAS. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Tratamiento del TDAH. Vías dopaminérgicas. Vías noradrenérgicas.

**NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS
NO TRATAMENTO DA PERTURBAÇÃO
POR DÉFICE ATENCIONAL/HIPERACTIVIDADE**

Resumo. Introdução. *O tratamento farmacológico mais utilizado nas últimas décadas para a perturbação por défice atencional/hiperatividade (PDAH) tem sido o metilfenidato. Embora este fármaco continue a ser uma das primeiras opções no tratamento da PDAH, apareceram novas alternativas com a intenção de melhorar algum dos seus inconvenientes. Desenvolvimento. As vias de desenvolvimento de fármacos alternativos ao metilfenidato centram-se em duas linhas. Por uma parte, desenharam-se preparações de metilfenidato de libertação prolongada, mediante as tecnologias SODAS e OROS, que permitiram obter preparados de metilfenidato que requerem uma administração única diária. Como alternativa aos estimulantes, estudaram-se outros fármacos, com diversos mecanismos de acção, que mostraram uma certa eficácia na PDAH. Também apareceu recentemente a atomoxetina, um novo fármaco de acção noradrenérgica, desenhado especificamente para o tratamento da PDAH. Neste artigo expõem-se as bases neurofarmacológicas dos referidos fármacos e comentam-se os mecanismos de acção e as possíveis indicações de cada um deles. [REV NEUROL 2004; 38 (Supl 1): S117-23]*

Palavras chave. Atomoxetina. Metilfenidato. OROS. Perturbação por défice atencional/hiperatividade. SODAS. Tratamento da PDAH. Vias dopaminérgicas. Vias noradrenérgicas.