



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

Autor: D. Javier Azcona Sáenz

Director: D. Álvaro Díaz Martínez

Santander, Junio 2015

Índice

Resumen	3
Abstract	3
Introducción	5
Objetivos y metodología	6
Bases neurobiológicas	6
Alteraciones neuroquímicas	6
Trastornos del neurodesarrollo	9
Tratamiento farmacológico	11
Fármacos estimulantes	11
<i>Metilfenidato</i>	12
<i>Metilfenidato de liberación inmediata</i>	13
<i>Metilfenidato de liberación controlada</i>	13
<i>Otros fármacos estimulantes disponibles en España: Anfetamina</i>	14
Fármacos no estimulantes.....	18
<i>Atomoxetina</i>	18
<i>Otros medicamentos capaces de inhibir la recaptación de noradrenalina</i>	20
<i>Agonistas adrenérgicos</i>	20
<i>Otros fármacos no estimulantes</i>	22
Futuros tratamientos farmacológicos para el TDAH.....	23
Otras estrategias terapéuticas	25
Suplementos dietéticos	25
<i>Ácidos grasos poliinsaturados</i>	25
<i>Melatonina</i>	26
<i>Carnitina</i>	27
<i>Minerales</i>	27
<i>Suplementos de hierbas</i>	28
Tratamiento conductual	30
<i>Técnicas para la adquisición de conductas adecuadas (reforzadores)</i>	30
<i>Técnicas para reducir o eliminar los comportamientos no deseados</i>	30
<i>Técnicas combinadas</i>	31
Tratamientos multimodales.....	31
Otros tratamientos	32
Tratamiento del TDAH en el niño preescolar	33
Conclusiones	34
Agradecimientos	35
Anexos	35
Bibliografía	36

Resumen

El TDAH es el trastorno de conducta más frecuente en la edad pediátrica y constituye un importante problema de salud pública debido a su elevada prevalencia (5% a nivel mundial), por ser un proceso crónico con afectación de distintas esferas del comportamiento (familiar, escolar y social) y por su alta comorbilidad.

La disregulación de los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico a distintos niveles de la corteza cerebral se encuentra implicada en la génesis del trastorno, y explica las bases del tratamiento tradicional.

El tratamiento debe ser individualizado y estará fundamentado sobre tres pilares básicos: psicoeducación y entrenamiento en el manejo conductual, apoyo académico y medicación. Constituyendo el tratamiento farmacológico la piedra angular.

Podemos dividir al tratamiento farmacológico en dos grandes grupos: estimulantes y no estimulantes. En España se encuentran disponibles principalmente tres fármacos, dos estimulantes (metilfenidato, lisdexanfetamina) y un no estimulante (atomoxetina).

Numerosas estrategias terapéuticas están surgiendo en el momento actual. Algunas de ellas basadas en el uso de medicina complementaria, como los suplementos dietéticos. Se calcula que entre un 12-64% de los niños con TDAH usan algún tipo de medicina no convencional para su tratamiento. Destaca el uso beneficioso, constatado en diversos ensayos clínicos, de suplementos de ácidos grasos omega-3.

Palabras clave: TDAH, estimulantes, no estimulantes, suplementos dietéticos.

Abstract

ADHD is the most common behavioral disorder in children in pediatric age and it is a major public health problem due to its high prevalence (5% worldwide), being a chronic process that involves several spheres of behavior (family, school and social). It also has a very high comorbidity.

Dysregulation of noradrenergic and dopaminergic systems at different levels of the cerebral cortex is involved in the genesis of the disorder, and explains the basis of the traditional treatment.

Treatment should be individualized and it should be based on three basic pillars: psycho-education and training in behavioral management, academic support and medication. Being the drug treatment the cornerstone.

We can divide the drug treatment into two groups: stimulant and non-stimulant drugs. There are available three main drugs in Spain, two stimulants (methylphenidate, lisdexamphetamine) and a non-stimulant (atomoxetine).

Nowadays numerous therapeutic strategies are emerging. Some of them are based on the use of alternative medicine, such as dietary supplements. It is estimated that between 12-64% of children with ADHD use some kind of unconventional medicine to treat their condition. It is important to highlight the beneficial use of omega-3 fatty acids observed in several clinical trials.

Keywords: *ADHD, stimulants, non-stimulants, dietary supplements.*

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tiene una prevalencia en niños en edad escolar del 3-7% con predominio en varones (2-9:1) y una prevalencia a nivel mundial en torno a un 5%.

Las características clínicas de los niños con TDAH, según el DSM-V son:

- A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, que se caracteriza por:
 - a. **Inatención:** 6 o más de los síntomas afectando directamente las actividades sociales y académicas/laborables: presentación clínica de falta de atención, no presta atención a los detalles o comete errores por descuido, tiene dificultad para mantener la atención, parece no escuchar, tiene dificultad para seguir las instrucciones hasta el final, tiene dificultad con la organización, evita o le disgustan las tareas que requieren de un esfuerzo mental sostenido, pierde las cosas, se distrae con facilidad, es olvidadizo para las tareas diarias.
 - b. **Hiperactividad e impulsividad:** 6 o más de los síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses, afectando directamente las actividades sociales y académicas/laborales: mueve o retuerce nerviosamente las manos o los pies, no se puede quedar quieto en una silla, tiene dificultad para permanecer sentado, corre o trepa de manera excesiva; agitación extrema en adultos, dificultad para realizar actividades tranquilamente, actúa como si estuviera monitorizado; el adulto frecuentemente se siente impulsado por un motor interno, habla en exceso, responde antes de que se haya terminado de formular las preguntas, dificultad para esperar o tomar turnos, interrumpe o importuna a los demás.
- B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.
- C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (ej: en casa, en la escuela o en el trabajo; con los amigos o los parientes; en otras actividades).
- D. Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren en el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.
- E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (ej: trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias)(1).

Existen varios subtipos de TDAH según predominen unas características u otras durante los últimos 6 meses. Así, puede predominar el déficit de atención (tipo con predominio de déficit de atención), la hiperactividad-impulsividad (tipo con predominio hiperactivo-impulsivo) o ambos (tipo combinado)(2).

En adultos, esta enfermedad se entiende como un proceso crónico, y previo a los nuevos criterios del DSM-V tenía que haber sido diagnosticada en el niño antes de la

edad de 7 años, actualmente se da de margen hasta los 12 años. En los adultos suele predominar la inatención y la impulsividad, ya que la hiperactividad suele disminuir con la edad. Además el TDAH en adultos en el 60-70% de los casos se asocia a distintos trastornos psiquiátricos, entre los más frecuentes se encuentran la depresión mayor (28%), el trastorno antisocial de la personalidad (23%) y el trastorno por consumo de sustancias (19%)(3).

Objetivos y metodología

El objetivo del trabajo va encaminado a realizar un estudio descriptivo basado en una revisión bibliográfica de la literatura publicada principalmente durante los últimos 10 años en diversas fuentes: bases de datos y libros.

Se pretende comentar las bases neurobiológicas que explican el trastorno para de este modo describir extensamente el tratamiento farmacológico tradicional del TDAH en nuestro país. También se realizará un abordaje de las nuevas estrategias terapéuticas que están surgiendo, de las que se comentará su nivel de evidencia.

Realicé la búsqueda bibliográfica primordial en la base de datos PubMed utilizando como descriptores los siguientes conceptos: *pharmacological treatment ADHD, omega-3 fatty acids ADHD, neurobiology ADHD, nutritional supplements ADHD*.

Estableciendo límites cronológicos de 5-10 años. Añadiendo un límite de filtro de edad: *19+ years*, de idioma: English and Spanish y de tipo de artículo: *review* y *clinical trial*.

Bases neurobiológicas

Alteraciones neuroquímicas

El TDAH se caracteriza por una triada sintomática: inatención, hiperactividad e impulsividad. Se postula que todos estos síntomas guarden relación con anormalidades a nivel de varios circuitos relacionados con la corteza prefrontal, lo que origina un ineficiente procesamiento de información y consecuentemente los distintos síntomas(4):

a) La **inhabilidad para mantener la atención**, síntoma más prominente del TDAH, y por lo tanto para resolver problemas, está relacionado con un procesamiento ineficiente de la información a nivel de la **corteza prefrontal dorsolateral**. Los problemas que surgen por la falta de activación de esta zona de la corteza no solo se observan en el TDAH, sino que también se pueden ver en otros muchos trastornos psiquiátricos como la depresión mayor, la manía o la ansiedad.

b) La **falta de atención selectiva o incapacidad para concentrarse** está relacionada con un procesamiento ineficiente de la información a nivel de la **corteza cingulada dorsal anterior**. Los pacientes con TDAH pueden tener problemas para activar la corteza cingulada dorsal anterior cuando tienen que concentrarse. En ocasiones son capaces de activar esta parte del cerebro, pero de forma muy ineficiente y tan solo con gran esfuerzo y fatigabilidad.

c) Otras áreas de la corteza prefrontal que se postula no funcionen bien en los enfermos con TDAH son la **corteza orbitofrontal**, relacionado con los síntomas de **impulsividad**. La mayoría de las comorbilidades asociadas al TDAH son síntomas impulsivos originados a nivel de esta corteza orbitofrontal. Ejemplos de estas comorbilidades son el trastorno bipolar y los trastornos de conducta,

d) y el **área motora suplementaria** relacionada con los síntomas de **hiperactividad motora**.

Los pacientes con TDAH no pueden activar las áreas de la corteza prefrontal apropiadamente en respuesta a las tareas cognitivas de atención y funcionamiento ejecutivo. La hipótesis que cobra más fuerza explicando este suceso es la relacionada con la “disregulación de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico”. La disregulación de estos sistemas impide el óptimo ajuste de las neuronas piramidales en la corteza prefrontal.

En condiciones normales la descarga basal de dopamina y noradrenalina se produce de manera lenta y “tónica”, estimulando unos pocos receptores en las neuronas postsinápticas y generando una óptima señal de transmisión. Niveles modestos de noradrenalina mejoran la función prefrontal cortical gracias a la estimulación de los receptores postsinápticos α_{2A} , mientras que niveles elevados de noradrenalina conllevarán un funcionamiento deficiente de la memoria al estimular no solo receptores postsinápticos α_{2A} , sino también α_1 y β_1 . De modo similar, niveles modestos de dopamina estimulan los receptores D_3 , al ser más sensibles que los receptores D_1 y D_2 , lo que es beneficioso para un óptimo funcionamiento de la corteza prefrontal. Las neuronas dopaminérgicas, en particular, pueden descargar de forma “fásica”. Las descargas fásicas de dopamina refuerzan el aprendizaje y las respuestas de recompensa, proporcionando motivación para continuar el estudio y aprendizaje. Al mismo tiempo son estas mismas descargas descontroladas de dopamina las responsables del uso de los fármacos estimulantes de liberación inmediata como drogas de abuso.

El tratamiento farmacológico del TDAH busca aumentar los niveles de dopamina y noradrenalina o aumentar su descarga tónica, devolviendo así a la corteza prefrontal su actividad óptima.

Sin embargo, algunas manifestaciones del TDAH pueden estar relacionadas con descargas excesivas de dopamina y noradrenalina a nivel de la corteza prefrontal, especialmente en adolescentes y adultos. El estrés puede activar los circuitos de noradrenalina y dopamina causando una excesiva descarga fásica y por tanto aumentando los niveles de ambas monoaminas. Estas descargas fásicas se han relacionado con comorbilidades en el TDAH como el abuso de alcohol, la impulsividad, la inatención o la ansiedad, particularmente en adolescentes y adultos(4).

La asociación del TDAH con un amplio abanico de comorbilidades psiquiátricas está claramente aceptada. Destacan las asociaciones con el trastorno negativista

desafiante, los trastornos de conducta, los trastornos de tics, los trastornos afectivos, los trastornos del espectro autista, la dislexia y la depresión entre otros. Entre los niños que presentan TDAH un 50-60% cumple criterios de trastorno negativista desafiante, un 57% de trastornos afectivos (ej. depresión) y un 31% de trastornos relacionados con la ansiedad. No se ha dilucidado todavía si el TDAH y las comorbilidades surgen consecuencia de una etiología subyacente común, si un trastorno es responsable de otro, o si dos trastornos sin relación entre ellos acontecen a la vez(5,6).

En resumen, podemos afirmar que tanto una excesiva como una escasa estimulación de dopamina y noradrenalina pueden causar un procesamiento ineficiente de la información, ya que para un óptimo funcionamiento, la corteza prefrontal, necesita que las neuronas piramidales reciban una moderada estimulación de sus receptores α_{2A} y D_1 (por sus monoaminas correspondientes, noradrenalina y dopamina respectivamente).

El papel de la noradrenalina es aumentar la señal entrante favoreciendo el aumento de conexiones en los circuitos prefrontales, mientras que el papel de la dopamina es disminuir el ruido impidiendo que las conexiones inapropiadas se produzcan. La función de las células piramidales es óptima cuando la estimulación de receptores α_{2A} y D_1 es moderada. Si la estimulación de los receptores α_{2A} y D_1 es demasiado baja la persona es incapaz de centrarse en una sola tarea. Por el contrario cuando la estimulación es muy alta las señales se “revuelven” por el reclutamiento de receptores adicionales lo que guía incorrectamente la atención del sujeto. Es por ello necesaria una estimulación moderada de receptores α_{2A} y D_1 para la correcta interpretación de la señal de entrada(4) (Fig.1).

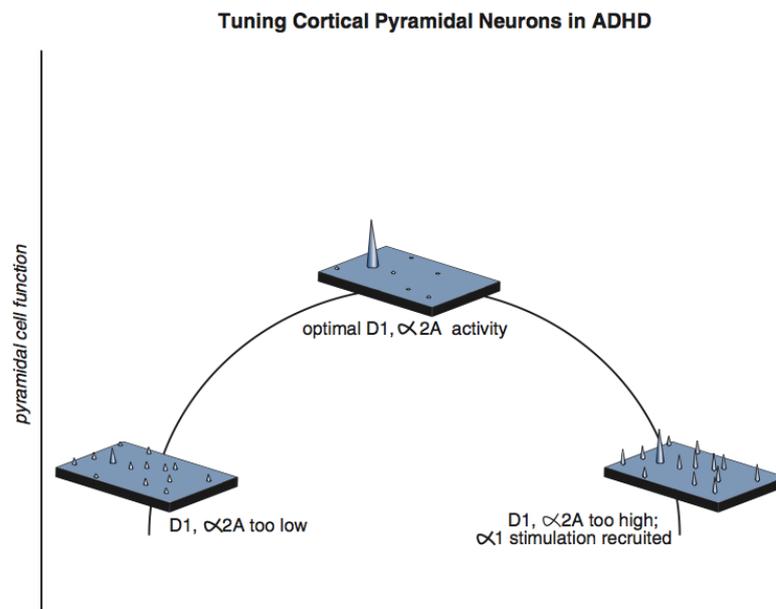


Fig. 1. ADHD and maladaptive signal-to-noise ratios.
Stahl's Psychopharmacology 2013.

Trastornos del neurodesarrollo

Históricamente se ha aceptado que la forma clásica de TDAH presenta su comienzo previo a la edad de 7 años, relacionado con anomalías a nivel de circuitos de la corteza prefrontal. A la edad de 6 años, las sinapsis rápidamente aumentan a nivel de la corteza prefrontal y a continuación durante la adolescencia la mitad de las sinapsis son eliminadas. Se postula que la formación de sinapsis y más importante la selección de aquellas que van a ser eliminadas en la corteza prefrontal durante la niñez, contribuyen al comienzo y establecimiento del TDAH. Aquellos sujetos que sean capaces de compensar estas anomalías en la corteza prefrontal serán los que consigan evitar el definitivo establecimiento de la enfermedad. Esta hipótesis podría explicar porque la prevalencia en adultos es tan solo la mitad que en niños y adolescentes.

Muchas de las ideas acerca de las bases del neurodesarrollo de la esquizofrenia, como la formación anormal de sinapsis o la neurotransmisión sináptica anormal, han servido como concepto para explicar el modelo del TDAH. Se piensa que al igual que ocurre en la etiología de la esquizofrenia, existen **genes** que codifican anomalías moleculares responsables de las anomalías en el neurodesarrollo del TDAH. Los principales genes implicados en el TDAH son los relacionados con los receptores serotoninérgicos y con los adrenérgicos α_{2A} (4). Los estudios realizados en gemelos han mostrado una heredabilidad del trastorno del 76%, lo que representa una de las más elevadas para un fenómeno biológico(7).

Los **factores ambientales** también contribuyen al TDAH. Aquellos con mayor relevancia son el nacimiento pretérmino y el tabaco en el embarazo. Los recién nacidos prematuros o aquellos neonatos con un importante bajo peso al nacimiento tienen alto riesgo de hiperactividad y TDAH(6).

Se considera al TDAH por lo tanto como un trastorno producido por una **interacción genética-ambiental**. Un medio adecuado favorecerá que aquellos niños con predisposición genética expresen el trastorno. Este medio suele corresponder a un medio familiar caótico. La importancia del medio en el desarrollo del TDAH queda demostrada gracias a estudios en los que los síntomas del TDAH mejoran significativamente cuando los padres modifican sus conductas caóticas por otras más correctas y organizadas. La relación entre el TDAH y las conductas familiares es resultado tanto de la influencia negativa que los niños predispuestos a padecer este trastorno ejercen sobre el comportamiento de sus padres, así como de la posible influencia negativa que los padres pueden llegar a ejercer sobre sus hijos sin reparar en ello(6).

Los síntomas de inatención no se perciben en niños de edad pre-escolar con TDAH. El tratamiento del TDAH en niños en edad pre-escolar es controvertido, debido a que la mayoría de estudios están desarrollados en niños mayores de 6 años.

Una vez que la inatención se convierte en el síntoma prominente del TDAH, este se mantiene de por vida. Por el contrario, la hiperactividad disminuye notablemente en la

adolescencia, mientras que las comorbilidades aumentan su frecuencia a medida que el paciente se hace adulto (Fig. 2).

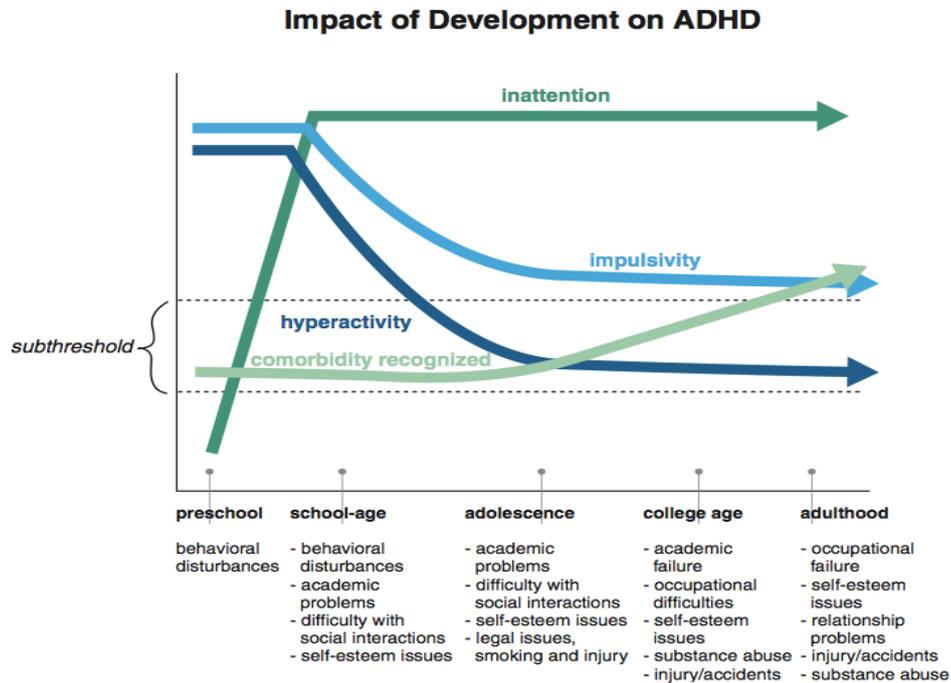


Fig.2. Impact of development on ADHD.
Stahl's Psychopharmacology 2013.

Como ya hemos comentado, la prevalencia en adultos del TDAH es la mitad que en niños. Además, se considera mucho más complicado de diagnosticar en adultos, e incluso una vez diagnosticado muchas veces sus síntomas no son tratados. De hecho, menos de uno de cada cinco adultos con TDAH son diagnosticados y tratados. Dentro de los antiguos requisitos diagnósticos del TDAH se encontraba su inicio antes de los 7 años. Muchos adultos tienen problemas intentando recordar si su conducta de inatención, hiperactividad e impulsividad fue previa a dicha edad. Consecuencia de que numerosos expertos consideraban este criterio como demasiado estricto y cuestionaban si era apropiado excluir del diagnóstico de TDAH a aquellos adultos que comenzaban con los síntomas después de los 7 años (TDAH de inicio tardío) se procedió a la modificación del mismo en el DSM-V. Se han descrito casos de inicio a los 12 años e incluso alguno a los 45(4).

Existen diversas diferencias en cuanto al tratamiento del TDAH en niños/adolescentes y adultos. Con respecto al uso total de estimulantes, dos tercios de su uso se realiza en pacientes menores de 18, y dentro de este grupo la mayoría en pacientes menores de 13. El uso de estimulantes desciende moderadamente en adolescentes y significativamente en adultos. Tan solo un tercio del uso de todos los estimulantes se realiza en adultos. Esto puede ser explicado porque muchos médicos prefieren no prescribir estimulantes en pacientes adultos. Con respecto al uso total de atomoxetina, dos tercios de su uso se realiza en adultos, mientras que solo un tercio en menores de 18, especialmente adolescentes(4).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento del TDAH requiere del diseño de un plan completo e individualizado para cada paciente, familia y entorno, basado en tres pilares principales: psicoeducación y entrenamiento en el manejo conductual, apoyo académico y medicación(2). Nos centraremos a continuación en el tratamiento farmacológico, el cual podemos dividir en dos grandes grupos farmacológicos: estimulantes y no estimulantes.

Fármacos estimulantes

Estos fármacos se conocen como “estimulantes”, simpaticomiméticos o analépticos. Presentan una estructura y acción similares a las catecolaminas –dopamina (DA) o noradrenalina (NA)- por lo que elevan el nivel de alerta y actividad del sistema nervioso central. Existen dos tipos de estimulantes aprobados para el TDAH: metilfenidato y anfetaminas (dextroanfetamina, lisdexafentamina y mezcla de sales de anfetamina)(8). A día de hoy en España ya se encuentran disponibles ambos fármacos estimulantes.

Estos psicofármacos tienen una eficacia demostrada, son seguros y presentan una larga historia de uso en niños. Los estimulantes, no solo mejoran las características principales (hiperactividad, inatención e impulsividad), sino que también han demostrado mejorar las funciones socio-cognitivas y la agresividad. Múltiples estudios avalan su seguridad y eficacia tanto en niños como en adolescentes (2). El 60-75% de los pacientes con TDAH responden favorablemente al tratamiento con metilfenidato(9).

Farmacocinética: absorción vida media y eliminación

Los fármacos simpaticomiméticos se administran vía oral. Son lipofílicos, lo que les permite tanto ser absorbidos rápidamente a nivel gastrointestinal como atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica(8).

Regulación del transporte y disponibilidad de la dopamina a nivel sináptico

Para comprender el funcionamiento de los estimulantes, previamente es necesario conocer como la dopamina es retirada de la hendidura sináptica y almacenada en vesículas.

La regulación de la dopamina a nivel sináptico está sujeta al correcto funcionamiento de dos transportadores; el transportador de dopamina (DAT, Dopamine Transporter) el transportador de monoaminas vesicular (VMAT, Vesicular Monoamine Transporter). Una vez que la dopamina es liberada a la hendidura sináptica, puede actuar en los receptores postsinápticos (y presinápticos) o puede ser transportada de vuelta al terminal presináptico mediante el transportador DAT. Una vez dentro del terminal presináptico, la dopamina es “encapsulada” en vesículas mediante el transportador VMAT. A continuación, estas vesículas se pueden volver a fusionar con la membrana del terminal presináptico liberándose de este modo la dopamina a la hendidura sináptica y reiniciándose de este modo el ciclo (Fig. 3)(4).

Regulation of the Transport and Availability of Synaptic DA

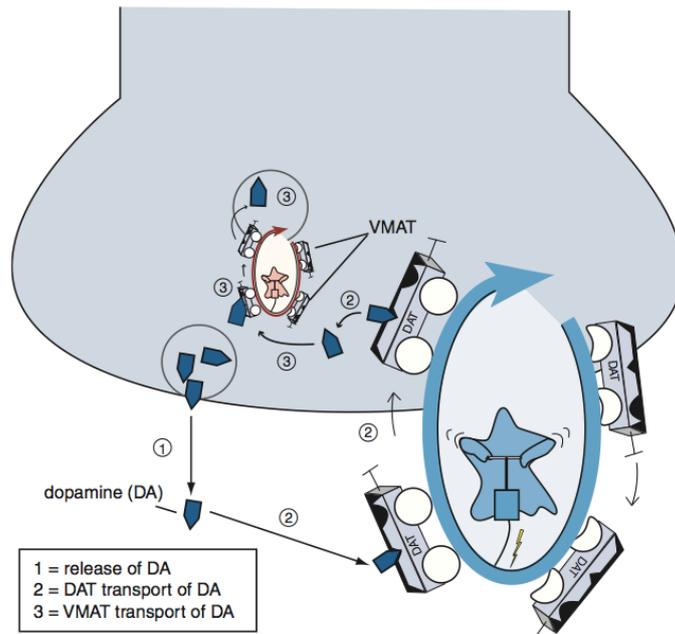


Fig. 3. Regulation of transport and availability of synaptic dopamine.

Stahl's Psychopharmacology 2013.

Metilfenidato

Actúa bloqueando los transportadores de dopamina (DAT) y noradrenalina (NET, Norepinephrine Transporter) *alostéricamente*, es decir, en sitios distintos a donde las monoaminas se unen a estos transportadores para ser recaptadas. Mediante este bloqueo el metilfenidato impide la recaptación de dopamina y noradrenalina originando un incremento en la disponibilidad de dichas monoaminas a nivel de la hendidura sináptica. El metilfenidato no actúa a nivel del transportador VMAT. (Fig. 4 y 5).

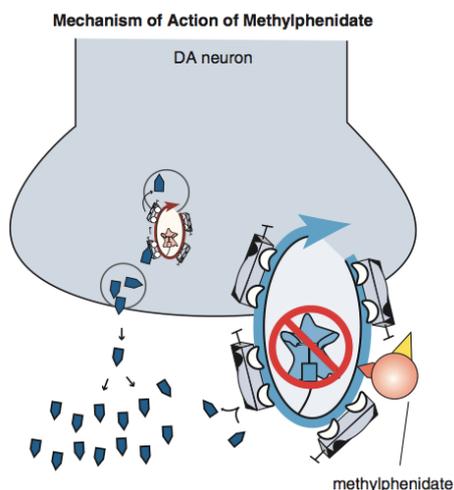


Fig.4. Mechanism of action of methylphenidate: dopaminergic neurons.

Stahl's Psychopharmacology 2013.

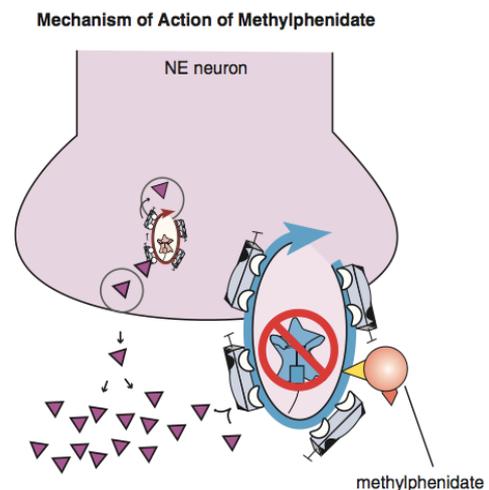


Fig.5. Mechanism of action of methylphenidate: noradrenergic neurons.

Stahl's Psychopharmacology 2013.

El metilfenidato presenta isómeros -d y -l. El isómero-d se une de forma más potente que el isómero-l a los transportadores NET y DAT.

El metilfenidato se encuentra disponible como enantiómero d-metilfenidato en preparados de liberación inmediata y controlada(4).

El metilfenidato es el único estimulante indicado para el tratamiento del TDAH disponible en España. Se presenta en 2 formas:

- Comprimidos de liberación inmediata (Rubifén[®], comprimidos de 5, 10 y 20 mg)
- Capsulas de liberación controlada:
 - Metilfenidato OROS 22:78; (Concerta[®] de 18, 27, 36 y 54 mg)
 - 50:50 (Medikinet[®] de 5, 10, 20, 30 y 40 mg) y 30:70 (Equasym[®])

Metilfenidato de liberación inmediata (Rubifén[®])

Se presenta en comprimidos de 5, 10 y 20 mg. Su dosis se puede ajustar finamente debido a que es posible partir las pastillas y dosificar varias veces al día.

Su principal desventaja es que presenta un efecto de 4 horas de duración, por lo que requiere entre 2 y 3 dosis a lo largo del día. En ocasiones se nota la disminución del efecto terapéutico unas cinco horas después de la última dosis (efecto rebote).

Clínicamente, el metilfenidato de liberación inmediata también se puede usar para suplementar el efecto del metilfenidato de liberación prolongada, que deja de hacer efecto 8 o 10 horas después de la última dosis, o para que el inicio del efecto sea más rápido, aunque no se recomienda el uso de metilfenidato “a demanda” para potenciar la atención en momentos puntuales de día(2). Actualmente, Rubifen[®] es el más económico de los metilfenidatos existentes en el mercado.

Metilfenidato de liberación controlada

OROS 22:78 (Concerta[®])

Este medicamento se encuentra disponible en España desde 2004. Consiste en una cápsula recubierta de metilfenidato de liberación inmediata (22%) y rellena de metilfenidato de liberación prolongada (78%). Este mecanismo permite administrar la cápsula una sola vez al día por la mañana, pues el efecto dura aproximadamente unas 12 horas.

Se presenta en cápsulas de liberación controlada de 18, 27, 36 y 54 mg. Se recomienda iniciar el tratamiento con 18 mg/día e ir subiendo la dosis mediante incrementos semanales de 18 mg hasta ajustar la dosis según la respuesta, la tolerabilidad y el peso del paciente. La dosis máxima según la ficha técnica es de 54 mg/día (Agencia Española del Medicamento). La cápsula debe tragarse entera, no cabiendo la posibilidad de partirla como ocurría con el Rubifén[®], para no inactivar el sistema de liberación osmótica.

Presenta una eficacia equivalente a la de Rubifén[®], pero a diferencia de este mantiene unas concentraciones más estables a lo largo del día. Al administrarse una vez al día por la mañana, los niños no se ven obligados a tomarlo en el colegio a diferencia de lo

que ocurre con el Rubifén[®]. Este hecho hace que los padres lo prefieran para evitar la estigmatización del niño por sus compañeros de clase y evitar los posibles olvidos, muy frecuentes en estas edades.

Las formulaciones de liberación prolongada evitan el efecto rebote y pueden producir menos sensación de tristeza, al no tener un pico plasmático tan elevado (2).

50:50 Medikinet[®]

Medikinet[®] se encuentra disponible en España desde 2007. Estas cápsulas de liberación controlada están formadas a partir de 2 tipos de gránulos, un 50% de liberación inmediata y un 50% de liberación prolongada (el efecto dura aproximadamente 8 horas). Se encuentra disponible en cápsulas de 5, 10, 20, 30 y 40 mg. Se administra la cápsula una sola vez al día.

La dosis eficaz a administrar debe ser calculada según el efecto y no en función del peso. Deberá aumentarse la dosis de forma progresiva hasta alcanzar el efecto deseado. A modo orientativo la dosis eficaz en niños suele rondar los 1-2 mg/kg/día.

Una de las grandes ventajas con respecto a Concerta[®] es que las cápsulas de Medikinet[®] sí se pueden abrir y espolvorear sobre comida o bebida en niños que no puedan tragar cápsulas. Otra ventaja es que debido a su vida media más corta es de preferencia en niños que presentan insomnio de conciliación con Concerta[®](2).

30:70 Equasym[®]

Equasym[®] se encuentra disponible desde 2013. Estas cápsulas de liberación controlada están formadas a partir de 2 tipos de gránulos, un 30% de liberación inmediata y un 70% de liberación prolongada (el efecto dura aproximadamente 8 horas). Equasym[®] se encuentra disponible en cápsulas de 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mg.

Al igual que ocurría con Medikinet[®] las cápsulas se pueden abrir y espolvorear sobre comida o bebida en niños que no sepan tragar(2).

Otros fármacos estimulantes disponibles en España: Anfetamina

La anfetamina es un inhibidor competitivo y pseudosustrato para los transportadores NET y DAT. La anfetamina se une por lo tanto en el mismo lugar que las monoaminas (dopamina y noradrenalina) a su transportador. De este modo, *competitivamente*, la anfetamina inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina.

A dosis terapéuticas, las diferencias clínicas en las acciones de la anfetamina y metilfenidato son prácticamente inexistentes. Por el contrario, a dosis supraterapéuticas, la anfetamina produce acciones farmacológicas adicionales que el metilfenidato no produce. A dosis supraterapéuticas o recreativas, tras producirse la inhibición competitiva de los transportadores DAT, la anfetamina es recaptada al terminal presináptico de dopamina (acción no compartida por el metilfenidato). Una vez dentro, la anfetamina se comporta como un inhibidor competitivo sobre el transportador vesicular (VMAT2; Vesicular Monoamine Transporter 2) de dopamina y noradrenalina. De igual manera la anfetamina es recaptada por el transportador

vesicular VMAT2 a las vesículas sinápticas, desplazando a la dopamina de dichas vesículas, causando de este modo un flujo de liberación de dopamina.

El aumento de dopamina a nivel del citoplasma de la neurona presináptica origina que los transportadores DAT funcionen en sentido contrario al habitual, expulsando la dopamina intracelular a la hendidura sináptica. Este incremento de dopamina en el terminal presináptico también origina la apertura de canales presinápticos que facilitan aún más la liberación de dopamina a la hendidura sináptica. Este exceso de dopamina es el responsable del uso euforizante y recreativo de la anfetamina (Fig.6)(4).

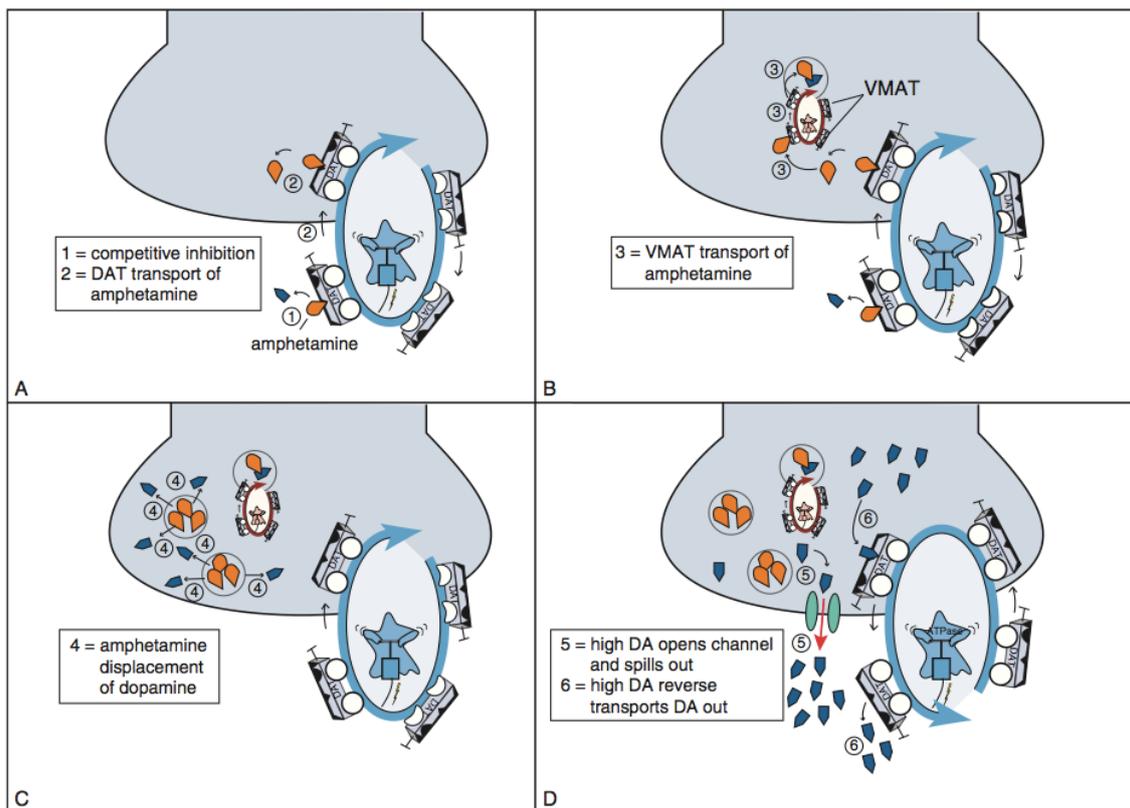


Fig.6. Mechanism of action of amphetamine. *Stahl's Psychopharmacology 2013.*

La anfetamina presenta isómeros -d y -l. El isómero -d se une de forma más potente al transportador DAT que el isómero -l. Sin embargo, ambos isómeros son igual de potentes en lo que respecta a la unión con el transportador NET.

Los preparados de dextroanfetamina tendrán mayor acción sobre el transportador DAT que sobre NET. Los preparados mixtos tendrán mayor acción sobre NET que los preparados que contienen únicamente dextroanfetamina, pero aún así la acción sobre los transportadores DAT prevalecerá. Estas pequeñas diferencias cobran relevancia cuando se utilizan dosis terapéuticas bajas para el tratamiento del TDAH(4).

La lisdexanfetamina (Elvanse[®]) es un profármaco de dextroanfetamina. Consiste en una molécula de dextroanfetamina conjugada al aminoácido lisina. Una vez ingerido pasa al torrente circulatorio donde gracias a un mecanismo enzimático saturable el

eritrocito activa la dextroanfetamina liberándola de la lisina. Elvanse[®] se encuentra disponible en cápsulas duras de 30, 50 y 70 mg.

Elvanse[®] ofrece mejor protección contra una sobredosis de anfetamina, reduce el potencial de adicción de los derivados anfetamínicos actualmente disponibles, y ofrece protección contra un uso indebido de la medicación por otras personas que no son el paciente. La lisdexanfetamina fue aprobada en España junto a otros países europeos como Reino Unido, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Irlanda, Noruega y Suecia en diciembre de 2012(2).

Efectos adversos y toxicología de los estimulantes

Los efectos adversos más frecuentes son: la disminución del apetito, el retraso del inicio del sueño o insomnio de conciliación, las cefaleas y el nerviosismo. Generalmente suelen ser leves y responden bien a cambios de dosis o de horarios de la medicación.

En caso de que la **disminución de apetito** produzca descenso del peso, se recomienda reforzar la cena, y en especial la merienda debido a que la disminución del apetito es más intensa durante las horas centrales del día. Estos refuerzos alimenticios se suelen realizar en forma de suplementos energéticos tales como batidos o barritas. El uso de suplementos vitamínicos en nuestra zona no es necesario ya que la hipovitaminosis es muy infrecuente en Europa occidental. Tampoco se aconseja el uso de ninguna medicación para estimular el apetito(2).

En torno al 25-50% de los niños con TDAH presenta **problemas de sueño** previos al inicio del tratamiento(10). Las alteraciones del sueño se dan con el doble de frecuencia en pacientes con TDAH que en la población general e incluyen insomnio de conciliación, inestabilidad de la duración del sueño y cansancio al despertar. Algunas hipótesis creen que estos problemas en el sueño incrementan los síntomas del TDAH durante el día. Sin embargo la mayoría de las investigaciones muestran como los problemas de sueño en estos niños no contribuyen a la sintomatología. Aún así, existe controversia en cuanto a este tema respecta(11). En casos de insomnio de conciliación consecuencia de la medicación se puede usar clonidina (agonista α -adrenérgico). Se han descrito en la bibliografía cuatro casos de muerte súbita por la combinación de metilfenidato con clonidina. Con posterioridad ha quedado demostrado que la clonidina no produce alteraciones electrocardiográficas y por ello se continúa usando, excepto si existe historia de muerte súbita, síncope o arritmias en familiares de primer grado. En caso de supresión de este medicamento debe ser de forma escalonada para evitar la hipertensión de rebote. En adolescentes se utilizan otros medicamentos para reducir el insomnio, como antihistamínicos (difenhidramina o hidroxicina), benzodiacepinas, inductores del sueño (zolpidem o zopiclona). En niños los inductores no son recomendables ya que hay descritos casos de alucinaciones transitorias. Actualmente se está popularizando bastante el uso de melatonina en los niños con TDAH que presentan insomnio de conciliación de más de 60 minutos, con una eficacia del 88% y muy buena tolerabilidad(12,13).

Ningún estudio publicado hasta la fecha indica que los usuarios de estimulantes tengan un riesgo superior al de la población general en relación con **problemas cardiovasculares**, incluido el riesgo de muerte súbita. La incidencia de muerte súbita en población infantil general es de 1,2-1,3/100000/año, y la incidencia de muerte súbita en niños con TDAH tratados es de 0,2-0,5/100000/año(14). Es por ello que no es necesario realizar ECG previo al tratamiento, ni tampoco en aquellos que ya hayan comenzado el tratamiento con metilfenidato. Es recomendable que los niños con cardiopatías conocidas usen con precaución los estimulantes, a pesar de que precisamente, los niños con cardiopatía presenten un mayor riesgo de padecer TDAH – el 30% tras cirugía cardíaca- y pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico(15).

Son considerados efectos adversos infrecuentes aquellos que afectan a uno de cada 1000 pacientes en tratamiento con metilfenidato. Los síntomas psicóticos entran dentro de esta categoría. Estos se producen por el aumento de la actividad dopaminérgica cerebral. Sin embargo, generalmente se observan tan solo en pacientes con alta predisposición genética.

Es de especial relevancia valorar el posible riesgo de abuso por parte del paciente o de sus familiares antes de prescribir los estimulantes. El metilfenidato de liberación inmediata es el que mayor riesgo de abuso tiene, al poder machacarse y tomarse por vía intravenosa o intranasal, a diferencia de las formas de liberación controlada en las que ocurre todo lo contrario. Actualmente, los jóvenes realizan el mayor abuso de estimulantes no tanto por sus efectos euforizantes, sino por sus efectos cognitivos en busca de incrementar su rendimiento académico.

Interacciones

Los estimulantes reducen el metabolismo, incrementando en consecuencia los niveles plasmáticos, de antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos, warfarina, primidona, fenobarbital, fenitoína o fenibutazona. Por el contrario, los estimulantes disminuyen el efecto de muchos antihipertensivos, especialmente guanetidina.

Los simpaticomiméticos deben administrarse con mucho cuidado en pacientes que han recibido tratamiento con IMAOs, nunca deben administrarse simultáneamente, y si el paciente estaba tomando IMAOs se deberá esperar como mínimo dos semanas para comenzar con el metilfenidato.

Los estimulantes pueden interactuar con otros fármacos estimulantes usados con un fin distinto al tratamiento del TDAH, como por ejemplo el descongestionante fenilpropanolamina, efedrina o pseudoefedrina(2).

Fármacos no estimulantes

Atomoxetina (Strattera®)

Se trata del único fármaco no estimulante aprobado y comercializado en España para el tratamiento del TDAH. La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (ISRN). Actúa principalmente en la corteza prefrontal, donde inhibe los transportadores NET. La inhibición de los transportadores DAT se realiza a través de los NET, debido a que esta zona de la corteza casi no presenta transportadores DAT. De este modo, la inhibición de los transportadores NET aumenta los niveles tanto de noradrenalina como de dopamina (Fig.7)(2).

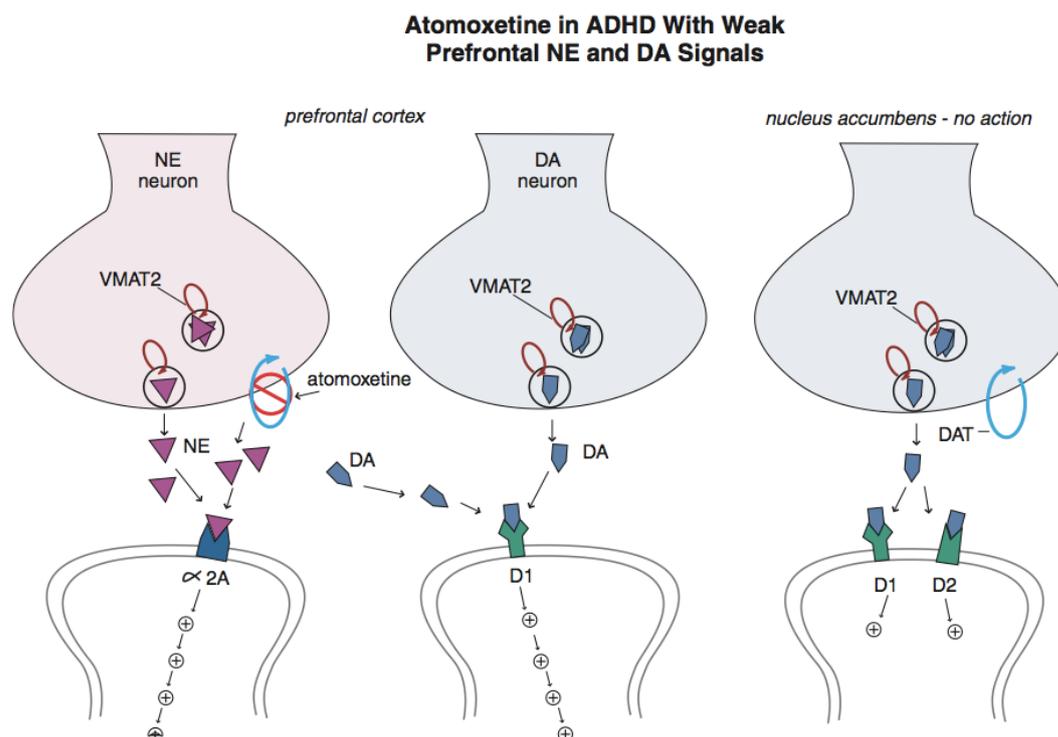


Fig.7. Atomoxetine in ADHD with weak prefrontal norepinephrine and dopamine signals.
Stahl's Psychopharmacology 2013.

La atomoxetina carece de riesgo de abuso, debido a que a nivel del núcleo accumbens (zona del cerebro que media la respuesta a sustancias de abuso) apenas existen neuronas noradrenérgicas y transportadores NET, luego la inhibición de los escasos transportadores NET en el núcleo accumbens no lleva a un aumento en los niveles de noradrenalina ni dopamina(4). Además tampoco afecta a los niveles de dopamina ni noradrenalina en el estriado (zona implicada en el control de movimientos y potencialmente involucrada en los tics)(2).

En cuanto a la **farmacocinética**, presenta una buena absorción tras su administración vía oral. Se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P450 2D6. Se excreta en orina. Presenta una vida media plasmática que varía de las 4 a las 19 horas en función del tipo de metabolizador (rápido y lento respectivamente). Aquellos medicamentos que inhiben al citocromo P450 2D6 tales como la fluoxetina, paroxetina y quinidina, elevan los niveles de atomoxetina. Dosis de 1,2 mg/kg/día producen mejorías del 78% en los

síntomas basales y es por tanto considerada como la dosis eficaz para la mayor parte de los pacientes. Dosis de 1,8 mg/kg/día producen mejorías del 85% sobre los síntomas basales. La respuesta a atomoxetina es por tanto considerada como dosis dependiente. La dosis eficaz para la mayor parte de los pacientes es de 1,2 mg/kg/día. Es recomendable comenzar con 0,5 mg/kg/día y a la semana aproximadamente ir subiendo 1,2 mg/kg/día. La atomoxetina se administra por lo general una vez al día por la mañana, aunque en aquellos pacientes que la toleran mal se puede dar en 2 dosis, por la mañana y por la noche, en vez de una dosis completa por la mañana.

La **eficacia y seguridad** de la atomoxetina en niños y adolescentes ha sido demostrada en más de 12 estudios multicéntricos doble ciego controlados con placebo. Desde su puesta en el mercado, ha sido usada por más de 4 millones de pacientes a nivel mundial(16).

Respecto a la **efectividad** de la atomoxetina frente al metilfenidato en el tratamiento del TDAH la mayor parte de metanálisis muestran tasas de eficacia comparables para reducir los síntomas del TDAH. Conviene resaltar un estudio reciente con un número de casos reducido (19 sujetos de 10-17 años), se investiga por primera vez esta diferencia con el empleo de resonancia magnética funcional mediante un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, empleando una tarea cognitiva. El estudio demostró que tanto el metilfenidato como la atomoxetina actúan selectivamente en las áreas cerebrales de control inhibitorio, teniendo el metilfenidato un efecto superior(2). La atomoxetina mejora los síntomas del TDAH durante 24 horas lo que mejora la calidad de vida del paciente y de su familia. La administración junto a comidas ricas en grasas mejora la tolerabilidad sin afectar a la eficacia.

Los **efectos secundarios** de presentarse lo hacen al principio del tratamiento y mejoran a los pocos días o semanas, y son por lo general leves. Inicialmente se asocian a pérdida de peso leve (media: -0,6 kg), dolor abdominal, insomnio, irritabilidad, náuseas, vómitos, somnolencia diurna, tos y fatiga. Puede producir un leve aumento del pulso (media: 7 pulsaciones/minuto) y de la tensión arterial diastólica (media 2,1 mmHg). No se ha relacionado a la atomoxetina con un empeoramiento de los tics, ni con efectos secundarios hepáticos ni sobre la conducción cardiaca. Tan solo se ha descrito un caso de hepatitis tóxica en relación con la atomoxetina que se normalizó al retirar el tratamiento. Al no presentar efectos sobre la conducción cardiaca no alarga el intervalo QTc, lo que no hace necesarios ECG de rutina.

Está **contraindicada** la administración junto a IMAOs. De haberse comenzado el tratamiento con IMAOs se deberán esperar dos semanas para comenzar con atomoxetina (y viceversa). Está contraindicado el uso de atomoxetina en pacientes con hipersensibilidad conocida a esta.

Cabe destacar que 0,44% de los niños bajo tratamiento con atomoxetina tienen ideas de suicidio, a pesar de que todavía no se ha consumado ningún suicidio por esta causa. Este hecho ha generado mucha alerta mediática entre los padres con hijos que padecen TDAH y no es infrecuente que pidan información en consulta sobre este aspecto. La información se muestra en un recuadro negro en la etiqueta del fármaco. A

pesar de toda la alarma que ha generado, este hecho no tiene que hacernos cambiar nuestras decisiones clínicas(2).

Podemos concluir que algunas de las ventajas que ofrece la atomoxetina son su acción homogénea (sin altibajos) durante todo el día, su administración en una sola toma, su ausencia de potencial de abuso, su ausencia de efecto negativo sobre el sueño y los tics y su buena tolerabilidad y seguridad. Por el contrario, su principal inconveniente es que puede tardar en llegar a su máximo efecto beneficioso 12 semanas y que hay menos pacientes que respondan a atomoxetina que a metilfenidato(2,9).

Otros medicamentos capaces de inhibir la recaptación de noradrenalina

Además de la atomoxetina, existen otros medicamentos con capacidad de inhibir la recaptación de noradrenalina usados fuera de España y EE.UU. para el tratamiento del TDAH.

Algunos ejemplos son:

- **Reboxetina:** antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (ISRN).
- **Bupropion:** antidepresivo dual inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).
- **Desipramina y nortriptilina:** antidepresivos tricíclicos.

Todos estos fármacos han sido utilizados en el tratamiento del TDAH, con diferentes grados de éxito(4).

Agonistas adrenérgicos

La guanfacina y la clonidina son dos agonistas α_2 adrenérgicos usados en el tratamiento del TDAH. Los agonistas adrenérgicos son útiles en niños con TDAH y trastorno del comportamiento, pero cabe resaltar que apenas mejoran la atención(2). Antes de centrarnos en los fármacos describiremos brevemente los receptores sobre los que actúan:

- **Receptores α_{2A} :** se encuentran ampliamente distribuidos por el sistema nervioso central, especialmente a nivel de la corteza y del locus coeruleus. Estos receptores son los principales mediadores de los efectos de la noradrenalina a nivel de la corteza prefrontal regulando los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad en el TDAH.
- **Receptores α_{2B} :** se encuentran en altas concentraciones en el tálamo. Se encargan de mediar las acciones sedantes de la noradrenalina.
- **Receptores α_{2C} :** se encuentran principalmente en el estriado.
- **Receptores α_1 :** presentan acciones opuestas a la de los receptores α_2 . Las acciones α_2 predominan cuando las concentraciones de noradrenalina son bajas o moderadas, mientras que las acciones α_1 lo hacen ante altas concentraciones de noradrenalina. Por lo que altas concentraciones de noradrenalina se relacionan con inatención.

Ya ha sido aprobado en Estados Unidos la **guanfacina** de liberación controlada. Recientemente en Europa se ha autorizado su uso en medio hospitalario, pero no se

encuentra comercializado. Este formato permite una única administración al día y origina menos efectos secundarios, ya que las concentraciones se mantienen más estables en sangre, no originándose picos.

La guanfacina es entre 15 y 60 veces más selectiva para los receptores α_{2A} que para los receptores α_{2B} o α_{2C} (Fig.8 y 10). Es 10 veces más débil que la clonidina en la inducción de sedación e hipotensión, pero 25 veces más potente mejorando la función cortical al actuar sobre los receptores postsinápticos α_{2A} de la corteza prefrontal.

Como ya hemos comentado, la **clonidina** es menos selectiva sobre los receptores α_{2A} , debido a que actúa no solo sobre estos sino también sobre los receptores α_{2B} y α_{2C} . Además, la clonidina tiene acciones sobre los receptores de imidazolina, implicado en acciones sedantes e hipotensoras (Fig.9 y 10). Las acciones terapéuticas de la clonidina son las que ocurren en los receptores α_{2A} , las acciones sobre cualquier otro receptor son consideradas efectos adversos.

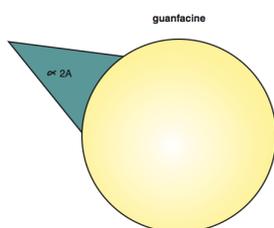


Fig.8. Guanfacine.

Stahl's Psychopharmacology 2013.

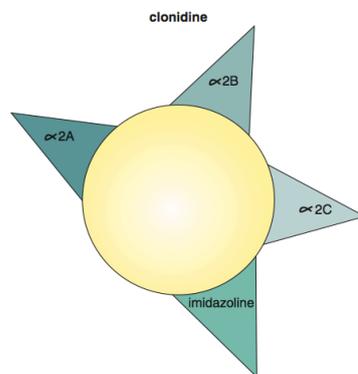


Fig.9. Clonidine.

Stahl's Psychopharmacology 2013.

La clonidina está aprobada para el tratamiento de la hipertensión, pero no para el tratamiento del TDAH, para el cual se usa "fuera de lo indicado"(4). Puede ayudar en la impulsividad, los trastornos del sueño, la baja tolerancia a la frustración la hiperactividad, pero casi no tiene efecto sobre la atención(7). De hecho a pesar de que el uso de clonidina está muy extendido, en EE.UU. por ejemplo, tan solo hay cuatro estudios (de los cuales sólo dos controlados), con una muestra de 122 niños, que sugieren que la clonidina es efectiva en el TDAH(2,9).

La guanfacina y clonidina mediante la estimulación de los receptores α_{2A} aumenta en sujetos con TDAH la señal noradrenérgica a niveles normales. La ausencia de acción sobre receptores dopaminérgicos hace que estas dos drogas carezcan de potencial de abuso(4).

Los **efectos adversos** son más frecuentes con la clonidina que con la guanfacina como ya hemos comentado. Destacan: la somnolencia, la sequedad de boca, la fatiga, la hipotensión ortostática y la bradicardia. Existen casos descritos de muerte súbita en niños con TDAH que seguían un tratamiento combinado de metilfenidato y clonidina. Esta relación ha sido descartada por estudios posteriores.

Se recomienda realizar ECG de forma periódica durante el tratamiento con α_2 adrenérgicos, en especial si se dan en tratamiento combinado junto al metilfenidato. Se desaconsejará el tratamiento combinado en pacientes con antecedentes familiares o personales de síncope, arritmias o muerte súbita.

Respecto a la **posología**, es recomendable comenzar con 0,05 mg de clonidina al acostarse e ir incrementando semanalmente la dosis 0,05 mg, sin sobrepasar 0,3 mg/día en tres dosis. La supresión de golpe del tratamiento con clonidina puede generar hipertensión de rebote(2).

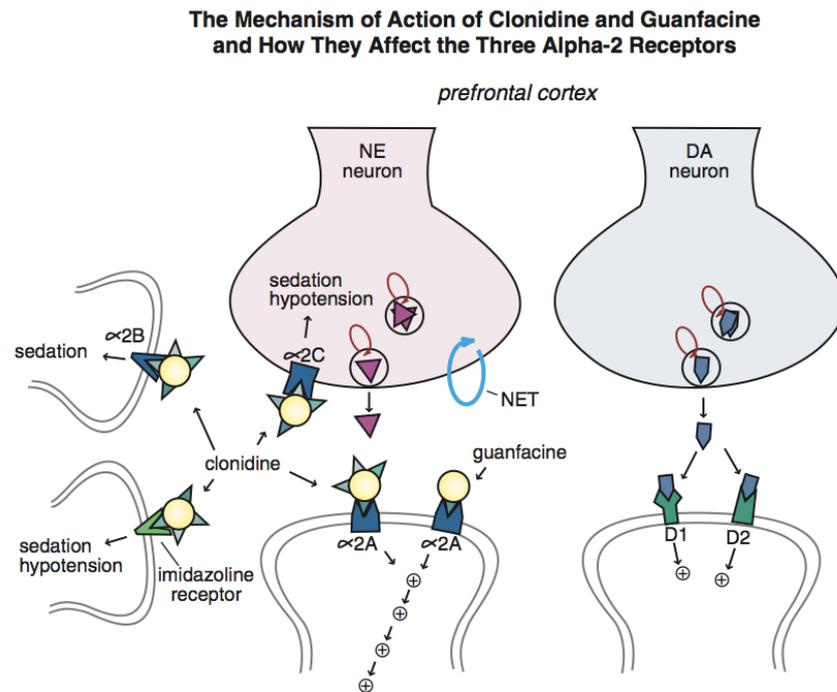


Fig.10. Mechanism of action of clonidine and guanfacine.
Stahl's Psychopharmacology 2013.

Otros fármacos no estimulantes

En caso de que ni el metilfenidato ni la atomoxetina sean eficaces para el tratamiento del TDAH, se revisará meticulosamente el diagnóstico y se tendrán en cuenta otras posibilidades, se añadirá un curso de terapia cognitivo conductual y se tendrá en mente el uso de medicaciones que aún no han sido aprobadas para el tratamiento del TDAH.

Si aún así el paciente no responde, este debe ser remitido a una unidad especializada en TDAH para continuar el seguimiento. Se contemplará el uso de fármacos no aprobados para el uso del TDAH, fármacos con un nivel de evidencia sobre su eficacia y seguridad bajo. Cabe mencionar el bupropion y los antidepresivos tricíclicos, ya comentados anteriormente. Estos últimos muestran datos preocupantes sobre su seguridad cardiovascular.

Los antidepresivos e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina no se han mostrado eficaces para los síntomas del TDAH(2,9).

Futuros tratamientos farmacológicos para el TDAH

Los receptores H_3 son autoreceptores presinápticos, esto significa que cuando la histamina se une a ellos se inhibe la liberación de más histamina.

Los **antagonistas H_3** aumentan la liberación de histamina a nivel de la corteza prefrontal mediante el bloqueo de estos autorreceptores presinápticos H_3 , pues impiden que la histamina se pueda unir a ellos, y por lo tanto impiden la inhibición en la liberación de histamina, favoreciéndose esta (Fig.11).

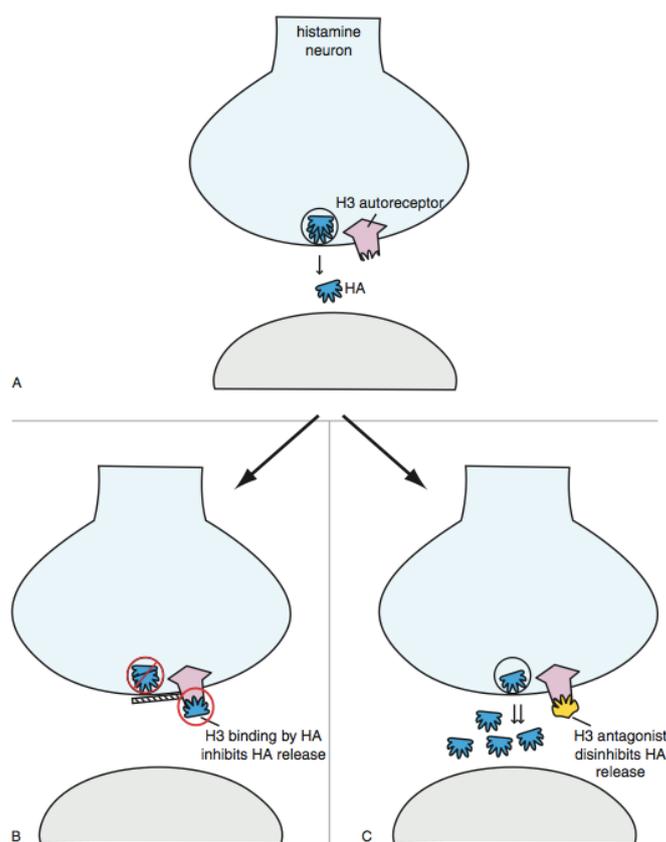


Fig.11. Histamine-3 receptors. *Stahl's Psychopharmacology 2013.*

Actualmente, se están realizando estudios con múltiples antagonistas H_3 para mejorar las funciones cognitivas en el TDAH, así como con agonistas inversos(17).

Otra estrategia farmacológica es aumentar los niveles de acetilcolina a nivel de la corteza prefrontal, lo que también mejoraría las funciones cognitivas. Sin embargo, los agonistas muscarínicos suelen tolerarse muy mal, así que están surgiendo diversos enfoques basados en estimular de forma selectiva los receptores colinérgicos nicotínicos. Se están ensayando múltiples **agonistas** de receptores **nicotínicos α_7** . Algunos ejemplos son los compuestos EVP-6124, TC5619 y MEM3454 ABT560(18,19).

También se ha desarrollado un fármaco que actúa tanto como agonista parcial de receptores nicotínicos α_7 como antagonista $5HT_3$, llamado RG3487(20).

Los **agonistas** para otros subtipos de receptores **nicotínicos**, como para el receptor $\alpha_4\beta_2$ también están siendo ensayados para el tratamiento del TDAH(19).

Otro mecanismo que se está investigando son las **AMPAkinas**, que aumentan la neurotransmisión glutamatérgica a través de los receptores AMPA (ejemplos son los compuestos CX1739, CS717, LY451395)(21). También se está investigando acerca de los **antagonistas 5HT₆** (PRX03140, PRX07034, SAM-315, SAM-531), y sobre los **inhibidores de la fosfodiesterasa 4** (HT0712)(4).

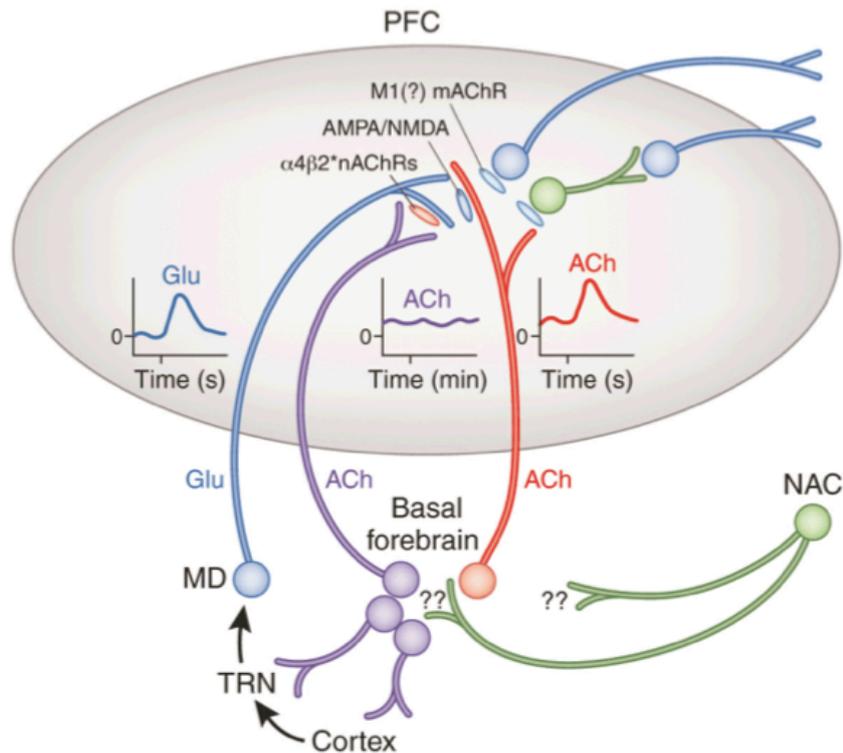


Fig.12. Circuitry model describing the main components of the prefrontal cortex circuitry mediating signal detection and processing mode shifts. Sarter M, Paolone G. Deficits in attentional control: cholinergic mechanisms and circuitry-based treatment approaches. Behav Neurosci.

The model combines evidence with parsimonious assumptions required to explain electrochemical and attentional performance data. The glutamatergic (GLU) inputs to the PFC, originating from the mediodorsal thalamic nucleus (MD) "import" a preattentionally processed representation of the signal into the PFC. MD neurons are part of a network that includes the thalamic reticular nucleus (TRN) and its topographic afferents from sensory cortical regions. The cue-evoked glutamatergic transient generates a cholinergic transient, via stimulation of ionotropic presynaptic glutamate receptors. This cholinergic transient mediates the actual detection process or, depending on the task, a processing mode shift that fosters detection. Prefrontal output neuron activity is stimulated by ACh primarily via muscarinic (m)AChRs, thereby organizing the behavioral responses that indicate successful detection.

The terminals of the MD inputs to the PFC are equipped with $\alpha 4 \beta 2^*$ nAChRs. Cholinergic stimulation of these receptors is thought to vary over minutes, reflecting a tonic component of cholinergic neurotransmission. nAChR agonists enhance detection performance primarily by positively modulating GLU release from these terminals, thereby augmenting the amplitudes of the cholinergic transients. This model therefore proposes two separate roles for cholinergic inputs, mediated via separate populations of cholinergic neurons. A rather tonically active cholinergic input modulates glutamate release from MD neurons which, in turn, target the terminals of a separate group of cholinergic neurons, generating the transients that enhance attentional orienting and cue detection.

Otras estrategias terapéuticas

El tratamiento farmacológico del TDAH debe ser multimodal e individualizado en función de cada paciente. Como ya hemos comentado, el tratamiento debe fundamentarse en tres pilares principales: la psicoeducación y el entrenamiento en el manejo conductual, el apoyo académico y la medicación(2).

Con la medicación en monoterapia se obtienen tasas de respuesta del 56%, mientras que la combinación de tratamiento farmacológico junto a la intervención psicosocial consigue unas tasas de respuesta de hasta el 64% y mejora notablemente los síntomas psiquiátricos comórbidos(2).

El tratamiento farmacológico solo es efectivo en un 70-80% de los casos y tan solo de manera incompleta. Se recomienda por tanto su asociación a los abordajes psicológicos, en especial los de tipo educativo. Este tipo de intervenciones educativas pretenden que el paciente sea consciente de su enfermedad y de las limitaciones que esta le origina en todas las esferas de su vida. Los pacientes con TDAH presentan dificultad para cumplir objetivos y son por lo general incapaces de tener un rendimiento académico y laboral adecuado. Tampoco suelen ser capaces de mantener relaciones interpersonales satisfactorias. Todo este cúmulo de factores finalizará lesionando su autoestima.

Estos temas se pueden abordar a partir de terapias individuales o abordajes familiares que faciliten a las familias a lidiar con este tipo de pacientes. Se preferirán las terapias cognitivo-conductuales frente a las psicodinámicas, a pesar de que en general, los tratamientos multimodales son los de elección(22).

Suplementos dietéticos

A pesar de que el tratamiento basado en la evidencia del TDAH es el farmacológico, determinadas familias deciden optar por otros tratamientos distintos al tradicional. Esta decisión se ve muchas veces motivada por las preocupaciones que generan los posibles efectos adversos a corto y largo plazo de los fármacos estimulantes y no estimulantes.

Entre un 12-64% de los niños con TDAH usan algún tipo de medicina complementaria para el tratamiento de su trastorno(23).

Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados constituyen uno de los tratamientos complementarios más estudiados del TDAH. Obtenemos los ácidos omega-3 únicamente a través de la dieta, ya que el ser humano es incapaz de sintetizarlos.

En las dietas occidentales se consume un mayor porcentaje de ácidos grasos omega-6 que omega-3. El ácido araquidónico, un tipo de ácido graso omega-6 presente en las membranas celulares, es un precursor de las prostaglandinas y tromboxanos, dos tipos de eicosanoides. Las ratios de omega-6/omega-3 aumentadas se asocian a inflamaciones nocivas a nivel neuronal. Por el contrario, altos niveles de omega-3 son

anti-inflamatorios y beneficiosos en el tratamiento del TDAH. Niveles aumentados de omega-3 afectan a la transmisión de dopamina y serotonina, en especial a nivel de la corteza prefrontal. También reducen el estrés oxidativo que se genera en el TDAH(24).

La suplementación con ácidos grasos omega-3 ha demostrado ser modestamente efectiva en el tratamiento del TDAH en comparación al tratamiento farmacológico actual disponible para el TDAH como son los psicoestimulantes, la atomoxetina o los α_2 agonistas (Fig.13). Sin embargo, dada la ausencia de efectos secundarios y la evidencia de esa modesta eficacia, parece razonable usar ácidos grasos omega-3 como suplemento dietético para aumentar los efectos de las terapias farmacológicas tradicionales o en aquellas familias que no contemplen el uso de tratamientos psicofarmacológicos(25).

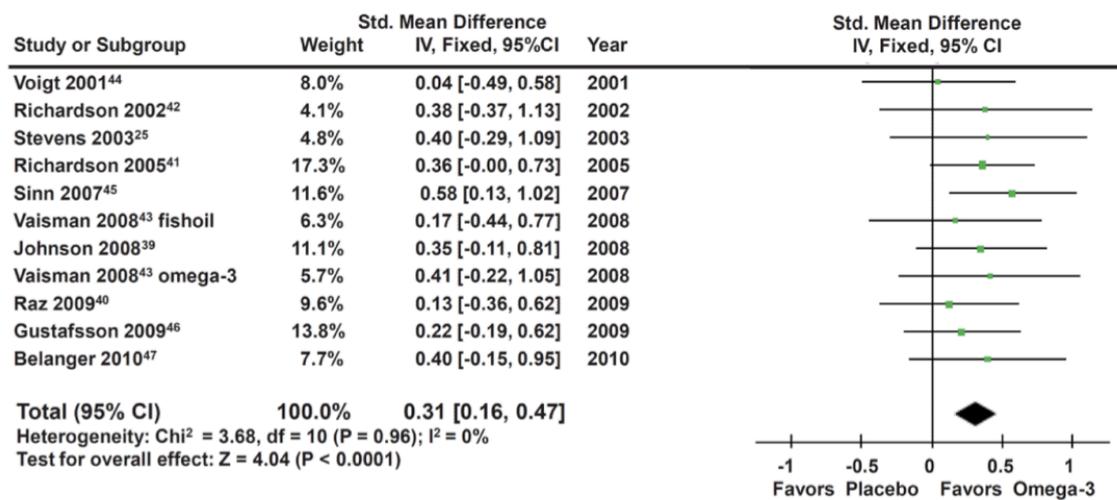


Fig.13. Forest plot que representa la eficacia de los suplementos de ácidos grasos omega-3 en comparación con el placebo en el tratamiento de niños con síntomas de TDAH (10 estudios con 699 participantes). Existe un beneficio significativo de la administración de suplementos de omega-3 en comparación con el placebo. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/Hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. 2011.

Actualmente se recomiendan unas dosis de suplementarias de ácidos grasos omega-3 de 1-2g al día que además contengan ácido eicosapentaenoico, pues existe una relación significativa entre este ácido en los suplementos y la eficacia de los mismos(24).

Melatonina

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal en respuesta a las variaciones en los ritmos circadianos. Es utilizada ampliamente como tratamiento para diversos trastornos del sueño ya que presenta un bajo potencial de dependencia y no se asocia ni con habituación ni con síntomas de abstinencia. La melatonina ha demostrado en numerosos ensayos clínicos disminuir la latencia del sueño, incrementar el tiempo total de sueño, así como mejorar la calidad del mismo.

La melatonina mejora los problemas relacionados con el sueño en los pacientes con TDAH, sin embargo, el hecho de mejorar el sueño no ha demostrado que mejore los síntomas del TDAH. Se recomienda prescribir melatonina en una única dosis de 3-6 mg, en función del peso, 30 minutos antes de acostarse por la noche.

Carnitina

La carnitina es una pequeña molécula necesaria para generar energía ya que está implicada en la oxidación y el transporte de los ácidos grasos. Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el uso de l-acetil-carnitina carece de eficacia en el tratamiento del TDAH(24).

Minerales

Hierro

El hierro es un cofactor de la enzima tirosina hidroxilasa, enzima limitante de la velocidad de la síntesis de monoaminas. El hierro es por lo tanto fundamental en la síntesis de dopamina y noradrenalina. Un reciente metaanálisis ha demostrado que los pacientes con TDAH presentan niveles más bajos de ferritina sérica que la población general. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en 23 niños con TDAH y bajos niveles de ferritina sérica demostró una mejora significativa en los niños que tomaron 80mg/día de sulfato ferroso en comparación con aquellos que tomaron placebo. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer si los suplementos de hierro tienen utilidad clínica no solo en los pacientes con TDAH y déficit de hierro(26).

Zinc

El zinc es un cofactor necesario para las enzimas que participan en la estabilización de membranas y en el metabolismo de distintos neurotransmisores, melatonina y prostaglandinas. El zinc presenta efectos indirectos sobre el metabolismo de la dopamina y se ha relacionado además con funciones antioxidantes. El déficit de zinc origina síntomas similares al TDAH, como la inatención y retrasos en el desarrollo cognitivo.

El zinc se obtiene principalmente de la carne roja, aves de corral y cereales enriquecidos. El déficit de zinc se debe principalmente a dietas pobres o problemas de malabsorción. Este déficit es común en determinadas áreas del mundo en vías de desarrollo, por el contrario es prácticamente inexistente en los países desarrollados. Estudios realizados en países como Israel, Turquía o Polonia han demostrado que los pacientes con TDAH presentan niveles más bajos de zinc que los controles(27), aunque estos resultados no se han obtenido en las muestras tomadas en Estados Unidos. Aún así, los meta-análisis sugieren una asociación significativa entre los bajos niveles de zinc y el diagnóstico de TDAH(28).

Existen dudas sobre la eficacia de administrar suplementos de zinc como monoterapia o en combinación con el tratamiento estimulante de los pacientes con TDAH. La discrepancia viene dada por la calidad de los ensayos clínicos y la prevalencia del déficit de zinc en las distintas poblaciones a estudio.

Un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en 44 niños iraníes con TDAH demostró que el tratamiento con 55 mg/día de sulfato de zinc durante 6 semanas era más efectivo que el uso de placebo(29). Por el contrario, otro ensayo clínico controlado con placebo realizado sobre 52 niños americanos con TDAH, a quienes se administró 15-30 mg/día de zinc durante 8 semanas, no pudo demostrar ningún beneficio en la suplementación con zinc en pacientes con TDAH.

En conclusión, la suplementación de zinc se considera un tratamiento razonable en aquellas áreas donde el déficit de zinc es común. Sin embargo, no hay evidencias para recomendar los suplementos de zinc en los países occidentales donde su déficit es raro(24).

Magnesio

El Magnesio actúa de cofactor en muchas enzimas y ha demostrado interactuar con diversos receptores de monoaminas (serotonina; 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, noradrenalina; α_1 α_2 y dopamina; D₁, D₂), todos ellos relevantes en el TDAH.

Ensayos clínicos no aleatorizados controlados con placebo han demostrado la eficacia de los suplementos de magnesio en comparación con el placebo, por lo que se considera que dichos suplementos pueden ser beneficiosos en el tratamiento del TDAH. Estos suplementos deberán ser utilizados con cuidado pues dosis de magnesio superiores a 10 mg/kg/día se consideran tóxicas y pueden ser fatales. Se recomienda emplear dosis moderadas que no superen los 200 mg/día.

Varios ensayos clínicos no controlados concluyen que los pacientes con TDAH presentan niveles de magnesio inferiores a sus respectivos controles. Además los síntomas relacionados con el TDAH mejoraron tras la administración de 6 mg/kg/día de magnesio durante unos meses. Sin embargo, se necesitan, a día de hoy, ensayos clínicos ciegos aleatorizados para contrastar estos resultados(24).

Además un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo ha demostrado que tras el tratamiento durante 3 semanas con estimulantes aumentan los niveles séricos de magnesio en los pacientes con TDAH(30).

Suplementos de hierbas

Gingko Biloba

El Gingko Biloba es un suplemento natural que promueve el flujo sanguíneo cerebral e inhibe la activación de plaquetas. Ha sido utilizado como tratamiento para la demencia y deterioros cognitivos, a pesar de que las revisiones sistemáticas realizadas hasta el momento no han podido demostrar su eficacia(31).

Pese a que es evidente que el Gingko biloba es menos efectivo que el tratamiento convencional para el TDAH, todavía no se ha podido demostrar si el Gingko biloba tiene más beneficios que el placebo. Su uso en el tratamiento del TDAH no se encuentra aconsejado porque incrementa considerablemente el riesgo de sangrado del paciente(24).

Hierba de San Juan: *Hypericum perforatum*

La hierba de San Juan es un suplemento natural capaz de inhibir la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina. El potencial mecanismo de acción de la Hierba de San Juan es parecido al de la atomoxetina (inhibidor de la recaptación de noradrenalina) y al del bupropion (inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina). Un ensayo clínico, aleatorizado y controlado con placebo, realizado durante 8 semanas en 54 niños con TDAH no pudo demostrar beneficios significativos en aquellos niños que tomaron Hierba de San Juan respecto a aquellos que tomaban placebo(32).

La Hierba de San Juan presenta numerosas interacciones con muchos de los medicamentos utilizados para el tratamiento convencional del TDAH, la depresión y la ansiedad(24).

Pycnogenol: *Pinus Mainus*

El pycnogenol es un extracto de la corteza del pino marítimo francés. Su mecanismo de acción es desconocido. Se ha sugerido que su uso, tanto en monoterapia como en combinación con el tratamiento estimulante, origina mejoras en los síntomas del TDAH. Sin embargo la mayoría de ensayos clínicos realizados hasta el momento no han demostrado que el pycnogenol sea superior al placebo.

Un ensayo clínico, controlado con placebo y aleatorizado, realizado durante 4 semanas en 61 niños con TDAH demostró un beneficio significativo del pycnogenol mejorando los síntomas de TDAH(33). Se necesitan más estudios para evaluar la seguridad y la eficacia del pycnogenol antes de recomendar su uso en pacientes con TDAH.

Current Evidence Supporting Use of Natural Supplements in ADHD

Treatment	Dosing Recommendations	Duration	Comment
Level 1 Evidence for Efficacy (Based on Systematic Review of Randomized Controlled Trials)			
Omega-3 Fatty Acids	1–2 g/d (>400 mg EPA)	12–16 weeks	Smaller treatment benefits compared to psychostimulants
Level 2 Evidence for Efficacy (Based on Multiple Randomized Controlled Trials)			
Melatonin (for Sleep)	3–6 mg (30 min before bed)	As needed	Effective in reducing sleep-onset latency. No evidence of benefit in ADHD.
Level 3 Evidence for Efficacy (Based on Non-Randomized Studies or Single Randomized Controlled Trial Prone to Possible Bias)			
Zinc	30–150 mg/d	8–12 weeks	Limited evidence in US and Western European populations. Some evidence of efficacy in areas with prevalent zinc deficiency.
Iron	10 mg/d (prevent deficiency) – 80mg/d (repletion)	12 weeks	Indicated for ADHD patients with evidence of iron deficiency
Pycnogenol	1 mg/kg/d	12 weeks	Small, positive, placebo-controlled RCT. Unclear biological mechanism of action.
Ningdong	5 mg/kg/d	8 weeks	Small, underpowered trial without statistical separation from MPH. No placebo-controlled trials.
Level 4 Evidence for Efficacy (Case Series and Mechanism Based Reasoning)			
Magnesium	100–350 mg/d	12 weeks	Toxic in high doses.
Best Available Evidence Suggests Ineffective with Potential Adverse Effects			
St. John's Wort: <i>Hypericum perforatum</i>			
Gingko biloba			
Carnitine			

Fig.14. Current evidence supporting use of natural supplements in ADHD. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/Hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. 2011.

Tratamiento conductual

Este tipo de terapia se basa en que el comportamiento tanto de los niños como de los adultos puede ser modificado trabajando directamente sobre él(3). Se deben evaluar las conductas más problemáticas del niño, determinar qué le estimula a cambiar y decidir qué cambios podrían ser más útiles(22).

Los pacientes que siguen esta terapia tienen un aumento de atención, una mejora del rendimiento académico, un mejor autocontrol de la actividad excesiva y una mejora de la interacción social al mejorar su impulsividad.

En las terapias conductuales se utilizan técnicas operantes. En un primer momento se realiza una evaluación exhaustiva que nos permita hacer un análisis funcional para identificar aquellos factores que favorecen la conducta inadecuada del paciente y de este modo poder trabajar sobre ellos. A partir de aquí se delimitarán las conductas que se desea modificar y aquellas que por el contrario se quieren mantener o incluso incentivar. Las conductas serán observadas y registradas. Se analizará minuciosamente las contingencias existentes, se construirá un nuevo sistema de contingencias acorde con los objetivos propuestos y se planificará un programa de refuerzos.

Técnicas para la adquisición de conductas adecuadas (reforzadores)

Los reforzadores más importantes son: alabanza, atención, contacto físico, recompensas y privilegios.

- La *alabanza* deberá realizarse en los momentos oportunos con un tono de voz agradable, de forma sincera e incluyendo comentarios positivos.
- La *atención* es un reforzador muy importante. Esta puede ser mostrada hacia el niño a través de la mirada, de una sonrisa o mediante actividades realizadas con él.
- El *contacto físico* será especialmente útil con los niños pequeños.
- Las *recompensas* serán tangibles y los *privilegios* variarán en función de los gustos de cada niño.

Todos los reforzadores se darán de inmediato, pero no antes de que el niño ejecute el comportamiento positivo. Se deberá ser consistente en su aplicación, especialmente al principio.

El uso de reforzadores se basa en el principio de Premack, que consiste en hacer algo que no nos gusta para obtener algo que sí nos agrada. Con el paso del tiempo, la simple asociación acabará haciendo que aquello que no nos gustaba nos termine gustando.

Técnicas para reducir o eliminar los comportamientos no deseados

Ante una conducta que deseemos eliminar deberemos actuar siempre siguiendo la siguiente secuencia: ignorar la conducta que queremos eliminar → alejarse del niño para no hacerle caso → alabar sus conductas positivas → en caso de que la conducta que deseamos eliminar continúe, utilizar señales de aviso → castigo.

- *Coste de respuestas.* Esta consiste en que el niño tiene que pagar con “puntos” por su mala conducta, que se descontarán del programa de refuerzo. Estos “puntos” podrán recuperarse si el niño se comporta correctamente.
- *Tiempo de aislamiento.* Consiste en mandar al niño a un sitio aburrido durante unos pocos minutos para detener el conflicto, y permitir que el niño se tranquilice y reflexione. Se usa cuando no hemos identificado los refuerzos que mantienen la mala conducta del niño.
- *Sobrecorrección.* Implica la corrección de la mala conducta y la realización de otra buena relacionada, en mayor cantidad.
- *Extinción.* Se basa en suprimir todos los refuerzos que perpetúan una determinada conducta inadecuada.

Técnicas combinadas

- *Programa de economía de fichas.* Se basa en usar fichas o puntos, los cuales se obtendrán al realizar conductas adecuadas. Estos puntos se podrán canjear por premios. En un primer instante hay que determinar las conductas que se quieren trabajar. A continuación se establecerán los refuerzos positivos que se quieren conseguir y que podrán ser canjeados por fichas. Se explicará al niño cómo conseguir las fichas. Al final de cada día las fichas se intercambiarán por privilegios.
- *Contrato de contingencias.* Se trata de un acuerdo negociado entre el niño y el profesor, terapeuta o familiar. De este modo el niño participa de forma activa en el proceso. Para realizar este tipo de contratos el niño tiene que ser mayor de seis años, pues antes de esta edad el niño no tiene las competencias comunicativas para realizarlo(3).

Tratamientos multimodales

Los pacientes con TDAH podrían recibir todo un conjunto de tratamientos. Estos abordajes incluyen:

- Tratamiento farmacológico
- Educación familiar
- Psicoterapia conductual
- Psicoterapia cognitivo-conductual y/o de apoyo
- Terapia conyugal-familiar
- Adaptación a la escuela o lugar de trabajo

Cada paciente requeriría una combinación de abordajes diferente, no requiriendo todos los pacientes toda la batería de tratamientos.

La psicoterapia cognitivo conductual y/o de apoyo sería considerada de elección en pacientes con autoestima muy deteriorada, así como en aquellos pacientes con malas y deficientes relaciones interpersonales.

La terapia conyugal o familiar permite identificar los patrones de inadaptación conyugal y/o familiar, al igual que los errores de comunicación.

Las adaptaciones escolares y laborales, como proporcionar más tiempo y mejores entornos para evitar las distracciones, mejoran la adaptación de los pacientes con TDAH(34).

Otros tratamientos

Existen numerosos tratamientos de dudosa eficacia, como son el neurobiofeedback electroencefalográfico, las dietas de eliminación, los ejercicios reglados de lectura y motilidad(34).

Muchos padres en consulta señalan como los aditivos, azúcares refinados y deficiencias en ácidos grasos afectan negativamente sobre la sintomatología del TDAH de sus hijos. La mayor parte de estudios relacionados con este tema son antiguos, presentan problemas metodológicos y además fueron elaborados con muestras de pequeño tamaño(35).

Recientemente, se ha realizado un ensayo clínico de mayores dimensiones para examinar la influencia que los colorantes alimenticios y los conservantes de benzoato ejercen sobre la hiperactividad en edades pre-escolares. Los informes que los padres cuyos hijos participaron en el estudio concluyeron que existía un empeoramiento de la hiperactividad con el uso de los colorantes/conservantes. Sin embargo, la evaluación clínica concluyó que los niños con altos niveles de hiperactividad no eran más vulnerables que aquellos con bajos niveles de hiperactividad(36).

A pesar, de que las mejoras dietéticas tienen un impacto sobre la salud general de los niños y mejoran de forma global su comportamiento, no existen evidencias claras sobre la importancia clínica de la misma en el TDAH.

Tan solo el tratamiento con suplemento dietético con ácidos grasos esenciales omega-3 ha demostrado eficacia(34).

Tratamiento del TDAH en el niño preescolar

En comparación con el tratamiento del TDAH en edad escolar, en edad preescolar los psicoestimulantes son menos eficaces y presentan más efectos adversos. Además, a estas edades no existen indicaciones aprobadas por farmacovigilancia para ninguno de los fármacos empleados en el tratamiento de este trastorno.

El *Preschool ADHD Treatment Study*, consiste en un ensayo clínico doble ciego, cruzado, aleatorizado, controlado, para estudiar la eficacia del metilfenidato de liberación inmediata en un total de 303 niños de 3 a 5,5 años de edad, durante 70 semanas. Este complejo diseño, incluye 10 semanas de entrenamiento a padres, que tuvo una continuación en abierto. Entre sus conclusiones destaca el hecho de que la tercera parte de los casos con tratamiento de modificación de conducta (n = 114) no requirieron pasar a la fase de medicación. También se evidenció la eficacia del metilfenidato en preescolares, pero con una respuesta clínica de menor magnitud que en los niños mayores y con un mayor número de efectos adversos. Se observó en este grupo una reducción de la velocidad de crecimiento (20%) temporal sin efecto a largo plazo(37).

Existe por lo tanto una tendencia al uso de intervenciones de carácter psicopedagógico para potenciar las habilidades de autorregulación e inhibir los comportamientos impulsivos(38). Junto a los médicos especialistas en TDAH, los padres juegan un rol fundamental en el tratamiento del TDAH en el niño preescolar. Deben formarse para conocer como tienen que comportarse con sus hijos. Es importante que los padres sean pacientes en todo momento y que no entren en conflicto con sus hijos. Se recomienda que ayuden a sus hijos a organizarse, sin controlarlos de manera excesiva. Los padres mantendrán contacto con los profesores y educadores sociales de sus hijos, ya que estos últimos también juegan un papel fundamental, al convivir casi diariamente con los pacientes. Los profesores tratarán de interactuar con el niño en aquellos momentos en los que lo noten desconcentrado y le proporcionarán tiempo extra para concluir las tareas. De este modo, mejorarán el rendimiento de los niños, sus calificaciones y simultáneamente la autoestima y pronóstico de los mismos(7).

Conclusiones

El TDAH tiene una alta prevalencia y es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la clínica neuropsiquiátrica, afectando hasta un 7% de los niños, lo que aproximadamente representa un niño de cada aula escolar. La triada sintomática del TDAH (inatención, hiperactividad e impulsividad) sobrepasa la esfera escolar afectando a la familiar y social.

En lo que respecta a las bases neurobiológicas, pese a que no están completamente dilucidadas, la hipótesis más aceptada explica el trastorno como una disregulación a nivel de los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico en varios niveles de la corteza cerebral (córtex prefrontal dorsolateral, córtex cingulado dorsal anterior, córtex orbitofrontal, área motora suplementaria). Tanto una excesiva como una escasa estimulación de dopamina y noradrenalina pueden originar un procesamiento ineficiente de la información favoreciendo el origen del trastorno en un ambiente adecuado (interacción genético-ambiental).

En cuanto al tratamiento, actualmente los fármacos más utilizados son los estimulantes, en concreto el metilfenidato. Existe una tendencia por abandonar los fármacos de liberación inmediata a favor de aquellos de liberación prolongada, para evitar tanto los picos plasmáticos como la estigmatización del niño. Dentro del grupo de los estimulantes cabe destacar de igual modo las anfetaminas (tradicionalmente más utilizadas en Estados Unidos) y en el grupo de los no estimulantes la atomoxetina. Existen numerosos abordajes terapéuticos basados en el uso de fármacos fuera de prescripción en aquellos casos de TDAH que no responden al tratamiento convencional, basados en el uso de fármacos con mayores efectos secundarios y menor nivel de eficacia demostrada como reboxetina, bupropion, nortriptilina, guanfacina o clonidina por citar unos pocos.

Actualmente se está investigando el uso de nuevas estrategias terapéuticas tanto farmacológicas (antagonistas y agonistas inversos H_3 o agonistas nicotínicos α_7) como basadas en el uso de suplementos alimentarios. Cabe destacar dentro de este último grupo el uso de ácidos grasos omega-3 con un nivel de evidencia demostrado en varios ensayos clínicos, aunque de eficacia considerablemente menor al tratamiento farmacológico tradicional.

Agradecimientos

Agradezco de forma especial a mi tutor Álvaro Díaz Martínez por haberme apoyado, ayudado y guiado, siempre que lo he necesitado. Sus consejos han sido fundamentales para la elaboración de mi TFG. Su ayuda me ha permitido consolidar los cimientos necesarios para llevar a cabo una correcta búsqueda bibliográfica y para seleccionar los artículos más relevantes y orientados al tema de mi TFG.

Me gustaría de igual modo mostrar mis agradecimientos al personal de la biblioteca de la facultad de medicina la Universidad de Cantabria. En concreto a Roberto Martín Melón por haberme orientado de igual modo con la búsqueda bibliográfica y por haberme instruido en el uso de gestores de referencias bibliográficas.

Por último querría agradecer a la Dra. Pérez Poyato, neuropediatra del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, por todos aquellos artículos que me facilitó para la elaboración de mi TFG.

Anexos

Fichas técnicas de medicamentos aprobados en España (AEMPS) para el tratamiento del TDAH:

Metilfenidato

Rubifén[®]

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65152/FichaTecnica_65152.html.pdf

Concerta[®]

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65148/FichaTecnica_65148.html.pdf

Medikinet[®]

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73308/FichaTecnica_73308.html.pdf

Equasym[®]

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76061/FichaTecnica_76061.html.pdf

Anfetamina

Elvanse[®]

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77642/FichaTecnica_77642.html.pdf

Atomoxetina

Strattera[®]

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67660/FichaTecnica_67660.html.pdf

Guanfacina:

Intuniv[®]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003759/WC500195130.pdf

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. DSM-V. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Madrid: Panamericana; 2014.
2. Soutullo C, Álvarez M. Bases para la elección del tratamiento farmacológico en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Rev Neurol [Internet]. 2013;56 (Supl 1):S119–29. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/56S01/bjS01S119.pdf>
3. García Campayo J, Ángel Santed Germán M, Cerdán Lanero C, Alda Díez M. Tratamiento del trastorno por déficit de atención. Atención Primaria [Internet]. 2007;39(12):671–4. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656707710089>
4. Stahl SM. Attention deficit hyperactivity disorder and its treatment. En: Stahl's Essential Psychopharmacology. 4ª ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. 471-502 p.
5. Copeland WE, Shanahan L, Egger H, Angold A, Costello EJ. Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. Am J Psychiatry. 2014;171(6):668–74.
6. Singh A, Verma N, Das A, Yeh ChJ. Overview of attention deficit hyperactivity disorder. Health Psychol Res. 2015 Apr 13;3(2):2115. doi: 10.4081/hpr.2015.2115.
7. Mulas F, Gandía R, Roca P, Máximo C, Etchepareborda L. Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención / hiperactividad : modelos de intervención y nuevos fármacos. Rev Neurol [Internet]. 2012;54(Supl 3):41–53. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/54S03/bhS03S041.pdf>
8. Suárez A. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2006; 8 Supl 4:135–55. Disponible en: http://fundacioncadah.org/j289eghfd7511986_uploads/20120608_UXqXXvx3UESmezaeJHTH_0.pdf
9. Faraone S V, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry

[Internet]. 2010;19(4):353–64. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763664>

10. Weiss MD, Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: Defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs*. 2010 Oct;24(10):811-28. doi: 10.2165/11538990-000000000-00000.
11. Cortese S, Konofal E, Yateman N, Mouren M-C, Lecendreux M. Sleep and alertness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of the literature. *Sleep*. 2006;29(4):504–11.
12. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ, Emilio JS. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr*. 2011;2011:892624. doi: 10.1155/2011/892624.
13. Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* [Internet]. 2009;47(1):1–7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&opt=Citation&list_uids=19486273
14. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(20):1896–904. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22334580>
15. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* [Internet]. 2008;121(4):e759–67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381503>
16. Ledbetter M. Atomoxetine: a novel treatment for child and adult ADHD. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2006;2(4):455–66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412494>
17. Schwartz JC. The histamine H3 receptor: From discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol*. 2011;163(4):713–21.
18. Sarter M, Paolone G. Deficits in attentional control: cholinergic mechanisms and circuitry-based treatment approaches. *Behav Neurosci* [Internet]. 2011;125(6):825–35. Disponible en:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3235713&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

19. Potter AS, Schaubhut G, Shipman M. Targeting the nicotinic cholinergic system to treat attention-deficit/hyperactivity disorder: rationale and progress to date. *CNS Drugs*. 2014 Dec;28(12):1103-13. doi: 10.1007/s40263-014-0208-9.
20. Huang M, Felix AR, Kwon S, Lowe D, Wallace T, Santarelli L, et al. The alpha-7 nicotinic receptor partial agonist/5-HT3 antagonist RG3487 enhances cortical and hippocampal dopamine and acetylcholine release. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(10):2199–210.
21. Adler LA, Kroon RA, Stein M, Shahid M, Tarazi FI, Szegedi A, et al. A translational approach to evaluate the efficacy and safety of the novel AMPA receptor positive allosteric modulator org 26576 in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2012;72(11):971–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.012>
22. Young S. A Model of Psychotherapy for Adults with ADHD. En: Goldstein S, Ellison AT, editores. *Clinician's Guide to Adult ADHD* [Internet]. New York: Academic Press; 2002. 147-163 p. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780122870491500104>
23. Gardiner P, Buettner C, Davis RB, Phillips RS, Kemper KJ. Factors and common conditions associated with adolescent dietary supplement use: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Complement Altern Med*. 2008 Mar 31;8:9. doi: 10.1186/1472-6882-8-9.
24. Gatzeva-topalova PZ, Warner LR, Pardi A, Carlos M. NIH Public Access. 2011;18(11):1492–501.
25. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(10):991–1000.
26. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M, et al. Effects of Iron Supplementation on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *Pediatr Neurol*. 2008;38(1):20–6.
27. Bekaroğlu M, Aslan Y, Gedik Y, Değer O, Mocan H, Erduran E, et al. Relationships between serum free fatty acids and zinc, and attention deficit hyperactivity

- disorder: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 1996;37(2):225–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8682903>
28. Arnold LE, Disilvestro RA, Bozzolo D, Bozzolo H, Crowl L, Fernandez S, et al. Zinc for attention-deficit/hyperactivity disorder: placebo-controlled double-blind pilot trial alone and combined with amphetamine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2011;21(1):1–19. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3037197&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 29. Akhondzadeh S, Mohammadi M-R, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial [ISRCTN64132371]. *BMC Psychiatry*. 2004;4:9.
 30. Barkley RA, Cunningham CE. The effects of methylphenidate on the mother-child interactions of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1979;36(2):201–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/369470>
 31. Canter PH, Ernst E. Ginkgo biloba is not a smart drug: An updated systematic review of randomised clinical trials testing the nootropic effects of G. biloba extracts in healthy people. *Hum Psychopharmacol*. 2007 Jul;22(5):265-78.
 32. Weber W, Newmark S. Complementary and alternative medical therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder and autism. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2007;54(6):983–1006. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061787>
 33. Trebaticka J, Kopasova S, Hradecna Z, Cinovsky K, Skodacek I, Suba J, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2006;15(6):329–35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699814>
 34. García Campayo J, Ángel Santed Germán M, Cerdán Lanero C, Alda Díez M. Tratamiento del trastorno por déficit de atención. *Aten. prim. (Barc)*. 2007 12;39(12):671-4.
 35. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;190:474–82. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.053>

36. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child* [Internet]. 2004;89(6):506–11. Disponible en: <http://adc.bmj.com/content/89/6/506.abstract>
37. Posner K, Melvin GA, Murray DW, Gugga SS, Fisher P, Skrobala A, et al. Clinical presentation of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool children: the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATs). *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(5):547–62.
38. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, Kollins S, Stehli A, Davies M, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(11):1304–13.