

FARMACOTERAPIA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO PATOLOGÍAS FRECUENTES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

PSICOFARMACOLOGIA EN PEDIATRIA I. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)

Comes Escoda A, Alda Diez J.A.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La existencia del TDAH se conoce desde hace más de un siglo. Existen algunas referencias en la literatura anteriores al Siglo XX, como la realizada por Alexander Crichton en el Siglo XVIII o por Heinrich Hoffmann en el Siglo XIX. Sin embargo, la primera descripción clínica la realiza Still a comienzos del siglo XX, concretamente en el año 1902. En el artículo, publicado en la revista Lancet, atribuye el comportamiento hiperactivo a un déficit en el control moral. Realiza una descripción clínica de 43 niños que presentan conducta desafiante, comportamiento agresivo, desinhibición, problemas en la atención sostenida y conductas oposicionistas.

Después de las primeras descripciones y desde las primeras décadas del Siglo XX, se multiplican las referencias al TDAH en la literatura biomédica. En un inicio, y ante la supuesta existencia de anomalías inespecíficas en la exploración neurológica de los niños afectos, los investigadores se centran en su relación con enfermedades neurológicas como la meningitis o los traumatismos craneoencefálicos. Sin embargo y a pesar de la ausencia de datos indicativos de la presencia de daño en la estructura cerebral, se mantiene su existencia. Se teoriza sobre la posibilidad de que dicho daño es lo suficientemente pequeño para que no se pueda detectar mediante las técnicas convencionales. Aparece entonces el término daño cerebral mínimo que posteriormente se sustituye por el de disfunción cerebral mínima (término que implica una alteración funcional y no sólo estructural). Con posterioridad se establecen los criterios iniciales en las clasificaciones internacionales de enfermedades que evolucionarían hasta los criterios diagnósticos actuales.

DEFINICIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es el problema del neurodesarrollo más frecuente en la infancia. Su etiología es multifactorial, con una importante implicación de los aspectos neurobiológicos y una destacada influencia genética. La sintomatología nuclear la genera una

disfunción neuropsicológica que produce en el niño alteración de la atención, impulsividad y sobreactividad motora. Existen tres presentaciones según la sintomatología que predomine:

- TDAH inatento, si predomina la alteración en la atención.
- TDAH hiperactivo-impulsivo.
- TDAH combinado si aparecen los tres síntomas.

Las consecuencias sobre el desarrollo de los niños son notables ya que están afectadas áreas importantes como son la capacidad de aprendizaje, la socialización y adaptación social, las funciones cognitivas, el comportamiento o las emociones. Si el TDAH no se diagnostica de manera precoz y se trata de manera adecuada, la progresión de los síntomas puede desembocar en importantes dificultades académicas, problemas familiares y sociales, conductas disruptivas, sintomatología ansiosa y depresiva.

EPIDEMIOLOGIA

Las distintas estimaciones sobre la prevalencia del TDAH aportan cifras dispares, con escasas variaciones en función de factores culturales y geográficos y mayores diferencias según la metodología investigadora, los criterios diagnósticos empleados o el tipo de muestra, entre otros. Así, algunas revisiones contemplan unos porcentajes que oscilan entre el 4 y el 12%



o entre el 7 y 16%. Uno de los principales meta-análisis realizado hasta la actualidad para homogeneizar los resultados encontrados en los estudios refleja un porcentaje algo superior al 5% en niños y adolescentes (6% para niños y 3% en adolescentes). En cuanto al subtipo de TDAH, el más frecuente corresponde al combinado seguido del inatento y, por último, del hiperactivo/impulsivo.

La mayoría de las series indican mayor prevalencia entre los varones (entre 2:1 y 4:1). Algunos autores indican una situación de infradiagnóstico en las mujeres. Esto es debido a que las manifestaciones del TDAH en varones presentan más sintomatología externalizante y disruptiva con respecto a las niñas.

ETIOPATOGENIA

El TDAH es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la infancia. A pesar del consenso en la comunidad científica acerca de la existencia de un sustrato biológico que incide sobre la sintomatología que presenta, hasta ahora no existen marcadores de laboratorio, neurofisiológicos o de neuroimagen que puedan establecer el diagnóstico de certeza.

La hipótesis sobre la etiopatogenia más aceptada asume la existencia de múltiples factores que confluyen y se potencian (factores neurobiológicos, genéticos, sociales y ambientales). El resultado de la suma de los efectos de cada factor sería el responsable del trastorno. En cada paciente es distinta la intensidad con la que actúa cada agente etiológico y la manera en la que éstos interaccionan entre si, por lo que el fenotipo conductual se manifiesta como un trastorno del comportamiento heterogéneo.

Los estudios han demostrado que el TDAH está asociado con anomalías estructurales y funcionales cerebrales; muchas de ellas se encuentran localizadas en el córtex pre-frontal (CPF), región donde reside el control de las funciones ejecutivas, incluida la atención y comportamiento social.

El CPF requiere de unos niveles óptimos de catecolaminas (dopamina / noradrenalina) para una función adecuada.

- Déficit: impulsividad / hiperactividad, falta de atención, pobre planificación/organización.

- Exceso: bloqueo funcional (receptores adrenérgicos $\alpha 1$ y Beta).

En las espinas dendríticas de las neuronas piramidales del CPF existen los receptores $\alpha 2A$ adrenérgicos y D-1 dopaminérgicos. La noradrenalina (NA) tiene alta afinidad por el receptor $\alpha 2A$, fomenta la función cognitiva, refuerza los impulsos sinápticos y favorece la conectividad de las redes neuronales; y la dopamina (DA) tiene afinidad por los receptores D1 dopaminérgicos, facilita la llamada “sintonía fina” eliminando el “ruido”, lo que permite ignorar estímulos irrelevantes y centrarse en lo importante, situación que está alterada en muchos pacientes con TDAH.

CLÍNICA

Los síntomas clínicos tienen diferente expresión según la edad y el sexo de los pacientes. Aunque se tiende a englobar las alteraciones clínicas en la falta de atención, la impulsividad y la hiperactividad, hay que enfatizar en la diferente expresión que tiene el cuadro en cada edad.

Durante los seis primeros años de vida la característica que mejor define a estos niños es su concepto vital – el mundo se circunscribe a ellos, y los demás son el entorno que les tiene que servir – mostrándose torpes para la motricidad fina, inquietos, caprichosos, entrometidos, acaparadores, egoístas y con poca capacidad de frustración. Durante la edad escolar se muestran dispersos, infantiles, inmaduros, mienten y pueden sustraer dinero en casa, se levantan del pupitre muchas veces, interrumpen a otros niños y a profesores, les cuesta aprender a leer y escribir, tienen dificultades especialmente para las Matemáticas y la Lengua, presentan fracaso escolar con mucha frecuencia, muestran su falta de habilidad motriz tanto en el manejo del lápiz y cuchara como en los deportes de habilidad (ej: el fútbol). En épocas prepuberales siguen presentando las mismas alteraciones descritas y pueden comenzar a fumar desde muy temprano no sólo cigarrillos sino también probar los porros. Comienzan pronto a ser expulsados de los colegios por su bajo rendimiento y por su comportamiento conflictivo. Durante la pubertad y vida adulta joven pueden comenzar o continuar los grandes problemas, tales como fracaso escolar y laboral o adicciones.

Aunque la expresión del cuadro clínico es básicamente la misma en varones y en mujeres, parece predominar la hiperactividad, conflictividad escolar, familiar, laboral y social en el varón; mientras que en la mujer suele predominar el déficit de atención, la excesiva preocupación por su apariencia externa, mostrándose tímidas fuera de casa y muy impositivas y poco colaboradoras dentro de ella.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del TDAH en niños y adolescentes se recomienda emplear los criterios diagnósticos de la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales -DSM-5 o de la 10ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades- CIE-10. Debe ser efectuado por un facultativo con entrenamiento y experiencia.

Se recomienda la realización de entrevistas clínicas a los padres y al paciente, obtención de información de la escuela, revisión de antecedentes familiares y personales, y exploración física y psicopatológica del paciente. Las escalas específicas para el TDAH pueden usarse, de forma complementaria y nunca como sustitutos de la entrevista clínica, para detectar la presencia y evaluar la intensidad de los síntomas nucleares. La exploración neuropsicológica del TDAH no es imprescindible.

ble para el diagnóstico, pero resulta útil para conocer el perfil de habilidades y dificultades en el funcionamiento cognitivo y la comorbilidad con trastornos específicos del aprendizaje. La evaluación psicopedagógica es útil para valorar las dificultades y el estilo de aprendizaje, y establecer los objetivos de la intervención reeducativa.

No están indicadas las pruebas complementarias de laboratorio, de neuroimagen o neurofisiológicas, a menos que la valoración clínica lo justifique.

TRATAMIENTO

La mayoría de las GPC recomiendan el tratamiento multimodal para los TDAH moderados-graves o en los casos que exista comorbilidad con trastorno negativista desafiante o trastorno de ansiedad generalizada. Incluyen terapia de conducta (entrenamiento a los padres), intervención escolar, y tratamiento farmacológico.

Tratamiento Psicológico del TDAH

Las intervenciones psicológicas que han mostrado alguna evidencia científica de eficacia para el TDAH se basan en los principios de la terapia cognitivo conductual (TCC).

Se trata de un análisis funcional de la conducta en el que se identifican los factores que están manteniendo la conducta inadecuada, se delimitan las conductas que se desea cambiar, se lleva a cabo la observación y registro de éstas, se analizan las contingencias existentes, se construye un nuevo sistema de contingencias acorde con los objetivos propuestos, se planifica un programa de reforzamientos y se evalúa el programa durante el tratamiento.

Los reforzamientos positivos pueden incluir alabanza, atención positiva, recompensas y privilegios. Las técnicas para reducir los comportamientos no deseados incluyen el coste de respuesta, el tiempo fuera o aislamiento, la sobrecorrección y la extinción. Otras técnicas de modificación de conducta son la economía de fichas que combina el reforzamiento positivo, el coste de respuesta y el contrato de contingencias.

La terapia cognitiva tiene como objeto identificar y modificar las cogniciones desadaptativas, poniendo de relieve el impacto sobre la conducta y las emociones para sustituirlas por otras cogniciones más adecuadas. Estos objetivos se llevan a cabo mediante diversos procedimientos, entre los que destacan el entrenamiento en técnicas de autoinstrucciones, autocontrol y resolución de problemas.

Los niños y adolescentes con TDAH presentan a menudo problemas de relación con la familia, tienen dificultades en habilidades sociales y problemas de relación con los iguales. El

entrenamiento en habilidades sociales emplea técnicas de la TCC y se realiza habitualmente en formato grupal.

Tratamiento psicopedagógico del TDAH

La intervención psicopedagógica representa un conjunto de prácticas institucionalizadas de intervención en el campo del aprendizaje, sea como prevención y tratamiento de trastornos, sea como modificación del proceso de aprendizaje escolar. La intervención psicopedagógica procura comprender los procesos de enseñanza-aprendizaje en contextos escolares y extraescolares e intervenir eficazmente en su mejora permitiendo al estudiante abordar las situaciones de aprendizaje de un modo más eficaz.

La reeducación psicopedagógica es un refuerzo escolar individualizado que se lleva a cabo durante o después del horario escolar y que tiene como objetivo paliar los efectos negativos del TDAH en el niño o adolescente que lo presenta, en relación a su aprendizaje o competencia académica. Se trabaja sobre la repercusión negativa del déficit de atención, la impulsividad y la hiperactividad en el proceso del aprendizaje escolar. La reeducación psicopedagógica debe incluir acciones encaminadas a:

- Mejorar el rendimiento académico de las diferentes áreas, las instrumentales y aquellas más específicas para cada curso escolar.
- Trabajar los hábitos que fomentan conductas apropiadas para el aprendizaje (como el manejo del horario y el control de la agenda escolar) y las técnicas de estudio (prelectura, lectura atenta, análisis y subrayado, síntesis y esquemas o resúmenes).
- Elaborar y enseñar estrategias para la preparación y elaboración de exámenes.
- Mejorar la autoestima en cuanto a las tareas y el estudio, identificando habilidades positivas y aumentando la motivación por el logro.
- Enseñar y reforzar conductas apropiadas y facilitadoras de un buen estudio y cumplimiento de tareas.
- Reducir o eliminar comportamientos inadecuados como conductas desafiantes o malos hábitos de organización.
- Mantener actuaciones de coordinación con el especialista que trate al niño o adolescente, y con la escuela para establecer objetivos comunes y ofrecer al docente estrategias para el manejo del niño o adolescente con TDAH en el aula.
- Intervenir con los padres para enseñarles a poner en práctica, monitorizar y reforzar el uso continuado de las tareas de gestión y organización del estudio en el hogar.

Tratamiento farmacológico del TDAH

Desde hace más de 70 años que se conoce el efecto beneficioso de los estimulantes para el tratamiento de los pacientes con conductas hiperkinéticas. En Estados Unidos, tanto el metilfenidato como la dextroamfetamina están disponibles desde 1955. En España, el metilfenidato de liberación inmediata se comercializó por primera vez en 1981. En los últimos 12 años, con la introducción en el mercado de las formas de liberación prolongada y de medicaciones no estimulantes como la atomoxetina se ha producido un importante cambio en cuanto a las estrategias de tratamiento farmacológico disponibles para el abordaje de TDAH. Existen otros fármacos, sin indicación para este trastorno, que los clínicos utilizan con mucha menor frecuencia para el tratamiento de pacientes con TDAH, como son: clonidina, bupropión, modafinilo, reboxetina, imipramina, risperidona y aripiprazol. En la siguiente tabla, se relacionan estos fármacos.

Tipo químico	Principio activo
Psicoestimulantes	Metilfenidato* Lisdexanfetamina**
No psicoestimulantes	Atomoxetina** Guanfacina**
Agentes adrenérgicos	Clonidina***
Antidepresivos	Bupropión*** Venlafaxina*** Antidepresivos tricíclicos*** IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa)*** Reboxetina***
Agentes dopaminérgicos	Modafinilo***

* Indicación aprobada para el TDAH en España.

** Indicación aprobada para el TDAH en España el 07-04-2006. Según el RD 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, el titular está obligado a incluir en todos los catálogos, materiales promocionales y cualquier otro tipo de material para difusión a los profesionales sanitarios, el pictograma, durante los primeros cinco años desde su autorización.

*** Al no tener indicación aprobada para el TDAH, será de cumplimiento el RD 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

1. Tratamientos estimulantes:

METILFENIDATO

Es un estimulante del SNC. El mecanismo de acción por el que reduce los síntomas en el TDAH no se conoce con precisión, aunque se cree que incrementa las concentraciones de noradrenalina y dopamina en la corteza frontal y regiones subcorticales asociadas con la motivación y la recompensa. Se produce una inhibición selectiva del transportador presináptico de dopamina, inhibiendo la recaptación para la dopamina y noradrenalina. Se trata de un fármaco indicado como parte del tratamiento integral del TDAH en niños mayores de 6 años y adolescentes cuando otras medidas son insuficientes.

La absorción del metilfenidato es rápida (inferior a 30 minutos) y casi completa. Sin embargo, su biodisponibilidad absoluta es baja, alrededor del 30%, debido a un pronunciado primer paso. La unión a proteínas es de un 15% y no hay metabolitos activos. Se metaboliza por de-esterificación a ácido ritalínico (que no se encuentra en las pruebas de detección de fármacos en orina) y parahidroxi-MPH. No está afectado por el citocromo P450. Se excreta por vía renal, y la absorción y la biodisponibilidad del metilfenidato varían de un individuo a otro. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan, de promedio, entre 1 y 2 horas después de la administración de preparados de acción inmediata. Tiene una semivida relativamente corta, entre 1 y 4 horas. Por este motivo, el metilfenidato de liberación inmediata requiere tres dosis al día para conseguir una cobertura máxima efectiva de 12 horas al día. La necesidad de administrar múltiples dosis conlleva varios problemas, como son: el olvido de alguna toma, las dificultades de administración del fármaco en la escuela (cuándo administrarlo, dónde almacenarlo, etc.) y la estigmatización del niño al tomar la medicación delante de sus compañeros. Estos problemas originaron la necesidad de desarrollar preparados de metilfenidato de liberación prolongada con el objetivo de conseguir una mayor duración del efecto con una dosis única. Estos fármacos se toman una vez al día por la mañana, consiguiendo un efecto inicial similar al de la administración de una dosis de metilfenidato de acción inmediata, seguido de una liberación progresiva de metilfenidato cuya duración oscila entre 8 y 12 horas según el preparado.

Dosificación

El metilfenidato de liberación inmediata se debe iniciar con dosis bajas e ir incrementando progresivamente. Empezar con 2,5 o 5 mg (en función del peso del niño o del adolescente) dos o tres veces al día (desayuno, comida y merienda; no se debe dar más tarde de las 17:00 h) e ir aumentando 2,5-5 mg/semana en función de la respuesta clínica y de la presencia de efectos secundarios. El rango de dosis es de 0,5-2 mg/kg/día y la dosis máxima diaria, de 60 mg/día, según ficha técnica. El efecto se obtiene a las 3 semanas de tratamiento continuado. Para

disminuir la anorexia, se puede administrar con las comidas o después de ellas. Las presentaciones de metilfenidato de liberación inmediata disponibles en la actualidad en España son de 5 mg, 10 mg y 20 mg.

Los preparados de acción prolongada consisten en una mezcla de metilfenidato de acción inmediata y de liberación prolongada, diferenciándose los unos de los otros en la proporción de ambos componentes y en el mecanismo de liberación empleado. El metilfenidato de liberación prolongada con tecnología osmótica (OROS), cuya estructura permite su liberación gradual y paulatina a lo largo de unas 12 horas después de una toma única matutina, se debe tomar por la mañana, tragado, no masticado ni fragmentado. Aunque la ficha técnica en España recomienda no sobrepasar la dosis de 54 mg/día, en otros países la ficha técnica del producto contempla dosis de hasta 72 mg/día en adolescentes.

Los preparados de acción prolongada fabricados mediante la tecnología pellets, su efecto terapéutico empieza a los 30 minutos de la administración tras disolverse en el estómago la porción de liberación inmediata. La parte de liberación prolongada tiene una cubierta de protección gástrica que resiste el medio ácido, por lo que se produce la absorción al llegar al duodeno. Se administra en dosis única por la mañana, prolongándose la acción durante unas 8 horas. Las cápsulas se pueden abrir, lo que facilita su administración en pacientes que presenten dificultades para tragar, sin que por ello se modifique la biodisponibilidad. En este caso, se espolvorea el contenido de la cápsula en una pequeña cucharada de yogur, compota, etc., tomándolo inmediatamente con algo de líquido. A fin de garantizar la curva de concentración plasmática, debe tomarse después de una comida, ya que hay que asegurar la permanencia en el medio ácido del estómago el tiempo suficiente para que los pellets de acción prolongada, dotados de un recubrimiento resistente al jugo gástrico, se disuelvan en el intestino delgado. Lo decisivo no es el contenido en grasas de la alimentación, sino que se trate de alimentos sólidos (p. ej., muesli, pan, comida caliente). Se recomienda no sobrepasar la dosis de 2 mg/kg/día o una dosis total de 60 mg/día de metilfenidato de liberación prolongada con tecnología pellets.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes del metilfenidato son: pérdida de apetito y de peso, insomnio, ansiedad, inquietud, nerviosismo, cefaleas, estereotipias motoras, tics, incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, siendo mucho más raras las psicosis y la manía inducidas por el fármaco.

Contraindicaciones

Sensibilidad a los psicoestimulantes, glaucoma, enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, hipertensión y anorexia nerviosa.

LISDEXANFETAMINA

La lisdexanfetamina dimesilato (LDX) es un profármaco de la dextro anfetamina (d-anfetamina), administrado en pauta de una dosis diaria. Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas no catecolaminérgicas, con acción estimulante del sistema nervioso central (SNC). La actividad del fármaco se debe a su capacidad de bloquear la recaptación de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en la neurona presináptica y, a diferencia del metilfenidato, incrementa la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal.

La LDX puede tomarse con o sin alimentos; puede tragarse entera o bien puede abrirse la cápsula y vaciar y mezclar todo el contenido con un alimento blando como un yogur o en un vaso de agua o zumo de naranja. Si en el contenido ha quedado algo de polvo compacto puede usarse una cucharilla para deshacer el polvo en el alimento blando o el líquido. Debe agitarse el contenido hasta que se disperse totalmente, se puede guardar hasta 24h en nevera. El principio activo se disuelve totalmente una vez que se dispersa, sin embargo, puede que, una vez que se haya tomado la mezcla, se quede en el vaso o recipiente una película que contiene ingredientes no activos. El paciente no debe tomar menos de una cápsula al día, ni debe dividir la cápsula.

Tras su administración oral, la lisdexanfetamina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, a través de la proteína PEPT1, y es hidrolizada en los glóbulos rojos liberando la d-anfetamina de la lisina. Esta forma de d-anfetamina, separada de la lisina, es la forma activa del fármaco. La disponibilidad de la forma activa viene dada por la capacidad de saturación de las hidrolasas eritrocitarias. La liberación a largo plazo (su duración de acción es de 13 horas tras la dosis en niños y 14 horas en adultos) no se consigue mediante ningún sistema tecnológico de liberación específico del fármaco, lo que le proporciona una acción muy homogénea, con un efecto similar desde los primeros 90 minutos hasta las 14 horas tras la administración. La conversión de LDX a dextroanfetamina no impacta negativamente en el tiempo para que inicie su acción, que según se estima ocurre 1,5 horas tras la toma de la dosis. La comida no parece afectar de forma substancial el área bajo la curva ni la $C_{máx}$.

Dosificación

La dosis debe individualizarse según las necesidades terapéuticas y la respuesta del paciente. La dosis de inicio es 30 mg una vez al día por la mañana, puede aumentarse en incrementos de 20 mg a intervalos de aproximadamente una semana. Debe administrarse por vía oral a la dosis efectiva más baja. La dosis máxima recomendada es de 70 mg/día; dosis superiores no se han estudiado. En pacientes con insuficiencia renal grave (FG 15 a <30 ml / min / 1,73 m² o Cl_{Cr} <30 ml / min), la dosis máxima no debe superar los 50 mg / día. En pacientes que reciben diálisis se debe considerar reducir aún más la dosis. Si

los síntomas no mejoran después de un ajuste apropiado de la dosis durante un periodo de 1 mes se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o si aparecen otros efectos adversos intolerables, se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Las presentaciones de lisdexanfetamina en España son cápsulas de 30, 50 y 70 mg.

Efectos adversos

Los efectos adversos más característicos son: falta de apetito, insomnio y cefalea, y tienden a mejorar con la continuidad desde las primeras semanas y con los meses de tratamiento. Son muy pocos los efectos adversos que condicionan la retirada. El perfil de cardiosseguridad de la LDX es bueno; no está asociado con arritmias ni eventos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las aminas simpaticomiméticas o a alguno de sus excipientes; uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en los 14 días posteriores al tratamiento con IMAO (la consecuencia puede ser una crisis hipertensiva); hipertiroidismo o tirotoxicosis; estados de agitación; enfermedad cardiovascular sintomática; arteriosclerosis avanzada; hipertensión moderada o grave; y glaucoma.

2. Tratamientos no estimulantes:

ATOMOXETINA

Fue el primer fármaco no estimulante indicado para el tratamiento de niños a partir de 6 años y adolescentes diagnosticados de TDAH. El mecanismo de acción en el tratamiento del TDAH no está del todo claro pero se cree que funciona por la inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina en el espacio sináptico mediante el bloqueo del transportador pre-sináptico de noradrenalina. Se cree que la atomoxetina actúa fundamentalmente en regiones de la corteza y, a diferencia de los estimulantes, apenas actúa en regiones subcorticales cerebrales asociadas a la motivación y la recompensa. La atomoxetina se toma en una única dosis diaria por la mañana, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dividir la dosis diaria en dos veces al día, por la mañana y la tarde o primeras horas de la noche.

La absorción de la atomoxetina es rápida y completa tras la administración oral, alcanzando la concentración plasmática máxima (C_{máx}) aproximadamente entre 1 y 2 horas tras la administración oral. La biodisponibilidad de atomoxetina tras la administración oral oscila entre el 63% y el 94%, dependiendo de diferencias interindividuales en función del metabolismo de primer paso. El promedio de la semivida de eliminación de atomoxetina tras la administración oral es de 3,6 horas en los

pacientes metabolizadores rápidos y de 21 horas en los lentos. Aproximadamente, el 7% de los caucásicos tienen un genotipo que corresponde a ausencia de la función de la enzima CYP2D6 (CYP2D6 metabolizadores lentos). Los pacientes con este genotipo (metabolizadores lentos) tienen varias veces mayor exposición a la atomoxetina en comparación con los que poseen una enzima funcional (metabolizadores rápidos). Los metabolizadores lentos pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos, recomendándose en estos casos un incremento de la dosis mucho más lento. Una dosis inicial baja y un incremento lento de la dosis puede reducir de forma considerable la aparición de efectos secundarios en el paciente.

Dosificación

La dosis inicial es de 0,5 mg/kg/día durante 7-14 días, en toma única diaria por la mañana. La dosis de mantenimiento recomendada es de, aproximadamente, 1,2-1,8 mg/kg/día (dependiendo del peso del paciente y de las presentaciones disponibles) en dosis única diaria por la mañana. En caso de efectos secundarios, la dosis total de atomoxetina se puede administrar dividida en dos tomas (mañana y tarde-noche) o en dosis única por la noche, esta última opción está especialmente indicada en caso de somnolencia diurna. La dosis máxima es de 100 mg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de administrar dosis únicas superiores a 1,8 mg/kg/día y de dosis diarias totales superiores a 1,8 mg/kg/día. Las presentaciones de atomoxetina son cápsulas de 10, 18, 25, 40, 60 y 80 mg.

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de la atomoxetina son: somnolencia, dolor abdominal, náuseas o vómitos, pérdida de apetito y de peso, mareos, cansancio y un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Los efectos secundarios suelen ser transitorios y raramente conllevan la suspensión del tratamiento. Con muy escasa frecuencia, se ha descrito hepatotoxicidad, que se manifiesta con incremento de las enzimas hepáticas y aumento de la bilirrubina e ictericia. En caso de aparición de este efecto secundario, se desaconseja su reintroducción posterior.

Contraindicaciones

Glaucoma, administración conjunta con un IMAO e hipersensibilidad.

GUANFACINA

Se trata de un agonista altamente específico del receptor α 2A-adrenérgico. Durante años ha sido utilizado como alternativa a los estimulantes en niños con problemas de conducta, trastornos del sueño o síndrome de Tourette. Actualmente,

también está indicado para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes de 6 a 17 años cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces.

La guanfacina se absorbe con facilidad, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 5 horas después de la administración oral en pacientes pediátricos (niños y adolescentes de 6 a 17 años). Respecto a la distribución, se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 70 %), independientemente de la concentración del medicamento. Se metaboliza mediante oxidación mediada por CYP3A4/5, con reacciones posteriores de fase 2 de sulfatación y glucuronidación. El metabolito circulante principal es 3-OH-guanfacina sulfato. Guanfacina es un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5 y la exposición se ve afectada por los inductores e inhibidores de CYP3A4 y CYP3A5. Su eliminación es tanto renal (mediante filtración y secreción activa) como hepática. La secreción renal activa está mediada por el transportador OCT2 y es la vía de eliminación principal (80 %). Su semivida de eliminación es de aproximadamente 18 horas.

Los comprimidos de guanfacina son formas de liberación prolongada, fabricados a partir de una matriz de polímeros y ácidos orgánicos que retrasan su disolución intestinal (absorción); existe un incremento de su vida media plasmática y solo es necesaria una toma diaria por la mañana o por la noche. No se debe triturar, masticar ni romper antes de tragarlo porque esto aumenta la velocidad de liberación de guanfacina. El tratamiento está recomendado únicamente en niños que puedan tragar el comprimido entero sin problemas. Se puede tomar con o sin alimentos, pero no se debe administrar con comidas ricas en grasas debido al aumento de la exposición, y no se debe administrar junto con zumo de pomelo ya que inhibe su metabolismo.

Dosificación

La dosis inicial recomendada es de 1mg por vía oral una vez al día, en todos los pacientes. Se puede aumentar en incrementos de no más de 1 mg por semana. Se debe personalizar la dosis según la respuesta y tolerabilidad del paciente. En función de la respuesta y tolerabilidad, el intervalo recomendado para la dosis de mantenimiento es de 0,05-0,12 mg/kg/día.

Las presentaciones de guanfacina son comprimidos de liberación prolongada de 1,2,3 y 4mg.

Efectos adversos

Somnolencia, cefalea, astenia, dolor abdominal, náuseas, anorexia, mareos, vómitos, insomnio, etc. Si se cree que la somnolencia y la sedación son clínicamente preocupantes o persistentes, se debe considerar disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

La guanfacina tiene un perfil de seguridad más favorable en comparación con otros α_2 adrenérgicos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

PREVENCIÓN DEL TDAH

Se recomienda prestar especial atención a las poblaciones de riesgo (V):

- Antecedentes familiares de TDAH
- Prematuros
- Bajo peso al nacimiento
- Ingesta de tóxicos durante la gestación
- Traumatismos craneoencefálicos graves

CONCLUSIONES

- El TDAH constituye un problema de salud pública con graves repercusiones en la salud, tanto para el presente como para el futuro del paciente. Cuanto antes se inicie el tratamiento mejor será el pronóstico.
- El objetivo de las GPC y de la MBE es dotar al trabajo clínico de una fuerte base científica para lograr coherencia, eficiencia, efectividad, calidad y seguridad en la atención clínica.
- Los Pediatras de Atención Primaria son responsables de la salud de su población y constituyen la puerta de entrada al sistema sanitario. Es necesario que el pediatra esté formado y sepa detectar, orientar, abordar el tratamiento del TDAH, contando con el apoyo de otros profesionales cuando sea preciso: psiquiatra, psicólogo, neurólogo, así como la familia y ámbito educativo entre otros.
- La GPC del SNS español es una importante ayuda en la toma de decisiones para la atención del TDAH. Confiamos que tenga un impacto positivo, para lo cual es preciso, además de su difusión, una actitud receptiva de los profesionales a sus recomendaciones y flexibilidad para su adaptación a la práctica clínica en los diferentes niveles de atención.

BIBLIOGRAFIA:

1. Castiñeira Pérez C, Rico Iturrioz R, Etxeandia Ikobalt-zeta I. Cómo evaluar una Guía de Práctica Clínica [en línea] [revisado el 01/04/2012; consultado el 16/03/2013]. Disponible en <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/mas-sobre-guias/como-evaluar-una-gpc-la-herramienta-agree/>
2. Atienza G, Bañeres J, Gracia FJ. Guías de práctica clínica y atención primaria. Informe SESPAS 2012. Gac Sanit. 2012;26(S):113-117
3. Martín Muñoz P, Ortega Páez E, Barroso Espadero D, Fernández Rodríguez M, Orejón de Luna G, Ruiz-Canela Cáceres J. ¿Qué cuentan las guías de práctica clínica que yo no tengo tiempo de leer? En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2013. Madrid: Exlibris Ediciones; 2013. p. 105-15.
4. Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. J Psychopharmacol. 2012;26:753-65
5. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/18.
6. Alda Díez JA, Torres Giménez A, Fernández Anguiano M. Guías de Práctica Clínica (GPC) del Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): revisión y aportaciones de la guía española. Guía Básica de Psicofarmacología del TDAH. Springer SBN Spain.2012 pg. 327-344

FORMACIÓN DICAF / CURSOS ONLINE:

Farmacoterapia del paciente con insuficiencia renal. Fármacos en insuficiencia renal utilizados comúnmente en Atención Primaria.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Martha Milena Silva Castro.

11,9 créditos



Patología infecciosa en el paciente pediátrico.

Acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Un programa dirigido por la Dra. Rosa Farré Riba y realizado por farmacéuticos y médicos del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

4,7 créditos



Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>

Información y suscripciones:

DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>