

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"
MORÓN

Uso del metilfenidato en pacientes pediátricos con traumatismo craneoencefálico grave.

Methylphenidate use in pediatric patients with severe head trauma.

Daisy Abreu Pérez (1), Ángel J Lacerda Gallardo (2), Silvia E Romeu Yunaka (3), César Miranda Abreu (4), Rogelio L. González (5), Noraima Oria Rodríguez (6).

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes pediátricos que sufrieron un traumatismo craneoencefálico grave, en el período entre enero de 2003 a enero de 2012, a los que después de controlada la hipertensión endocraneana y las patologías asociadas, entre 15 y 21 días, se les administró metilfenidato para mejorar el estado de vigilia. El universo fue de 20 casos y la muestra de 13. Se comienza con una dosis mínima que se incrementa hasta obtener la respuesta deseada. Predominó el sexo masculino y el grupo de edades entre 6 y 11 años, en 69.2% los pacientes presentaron una escala de coma de Glasgow de 8 puntos al ingreso, el mayor número no padecían de enfermedades previas al evento (11), y el 76.9% presentaban sintomatología previa a la administración del medicamento. Dentro de los síntomas más observados con su uso está la ansiedad en 46.2%, seguido de la hipertensión arterial ligera y la taquicardia. La mejoría del estado de vigilia aparece entre 3 y 7 días de iniciado el tratamiento en 69.23% de los casos, este se prolonga por 10 a 15 días. Se necesitó una dosis diaria de 2 tabletas para controlar la hipersomnia.

Palabras clave: METILFENIDATO/uso terapéutico, TRAUMATISMOS CRANEOCEREBRALES/quimioterapia, NIÑO.

1. Especialista de 1er Grado en Pediatría. Máster en Urgencias Médicas. Profesora asistente.
2. Especialista de 2do grado en Neurocirugía. Doctor en Ciencias Médicas. Investigador auxiliar. Profesor auxiliar.
3. Especialista de 1er Grado en Pediatría. Especialista de 2do grado en Cuidados Intensivos Pediátricos y emergencias. Máster en Urgencias Médicas. Profesora Instructora.
4. Especialista de 1er Grado en Pediatría. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Instructor.
5. Especialista de 1er Grado en Pediatría.
6. Especialista de 1er Grado en Pediatría. Máster en Urgencias Médicas.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la prevalencia del traumatismo craneoencefálico (TCE) en el mundo es de 0.274%, lo que expone que cerca de 17 millones de personas lo padecen. Cada año 10 millones sufren un evento de este tipo y su intensidad es suficientemente grave para requerir asistencia médica, por lo que se considera pueda representar la primera causa de muerte y discapacidad a nivel mundial para el año 2020 (1).

En los Estados Unidos de América cada año se producen 1 500 000 casos nuevos, de estos 50 000 mueren, 230 000 son hospitalizados y entre 80 000-90 000 sufren discapacidad permanente (2). En Latinoamérica los estudios son escasos, en Argentina la incidencia anual es de 332/100 000 con un predominio de los leves (3), en Colombia la prevalencia de secuelas es de 6.9 por cada 1000 habitantes, sin referencias de su evolución posterior (4).

El pronóstico del TCE depende de su gravedad inicial, localización y complicaciones, las secuelas de los mismos pueden ser: 1) físicas, incluyendo alteración motora y/o sensitiva; 2) cognitivas, con inclusión de las alteraciones de memoria, atención y juicio; 3) conductuales, incluyendo las alteraciones emocionales y la conducta inadecuada; 4) comunicativas, con las alteraciones de

expresión y comprensión del lenguaje; y 5) afectación de esfínteres. Las cognitivas pueden ser tan graves que incluso, en ocasiones, generan una demencia postraumática, que lleva al paciente a un estado de dependencia e invalidez (5).

La farmacología actual cuenta con múltiples sustancias, entre las que se incluyen la dopamina, amantadina, bromocriptina, selegelina y psicoestimulantes entre otros. Estos últimos mejoran los síntomas de hipersomnia, la disminución del estado de conciencia, la apatía, la inatención, impulsividad, hiperactividad, narcolepsia, etc. Algunos de estos síntomas son también frecuentes en los pacientes con TCE, por lo cual es lógico que los psicoestimulantes se encuentren en el arsenal farmacológico que se utiliza en el tratamiento de esta afección, dentro de estos tenemos el metilfenidato, dextro anfetamina y pemolina (6), los cuales mejoran la neurotransmisión dopaminérgica y adrenérgica sobre el neocórtex, así como la memoria y la atención, siempre que sea mantenida la integridad neuronal (7-8), también bloquean los inhibidores de la recaptación de monoaminas e inducen una liberación mediada por vesículas transportadoras de monoaminas (9).

El objetivo de nuestro trabajo después de revisar la bibliografía existente es conocer la respuesta al metilfenidato en pacientes pediátricos con TCE grave que ingresaron en la sala cuidados intensivos pediátricos entre enero del 2003 y enero de 2012.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes pediátricos con TCE grave que ingresaron en el servicio de terapia intensiva pediátrica del Hospital General de Morón, en el período de tiempo antes mencionado. Después de una estadía entre 15 y 21 días con mejoría o estabilización de su estado neurológico y del nivel de conciencia, sin lesión orgánica nueva (edema cerebral, lesión axonal, hemorragia intracraneal, sepsis del sistema nervioso central, ventriculitis, etc.), se les administró metilfenidato se comenzó con $\frac{1}{2}$ tableta cada 12 horas, dosis que fue incrementada según respuesta, para lograr activar la formación reticular ascendente y mejorar el estado de somnolencia pos traumática. El universo fue de 20 pacientes y la muestra según criterios de inclusión de 13 casos, no se incluyen en el estudio los TCE leves o moderados, electrocardiograma (ECG) de 3 puntos, la muerte encefálica, la presencia de degradación neurológica o empeoramiento en la TAC de cráneo, los niños menores de 6 años, ni los fallecidos.

Se revisaron las historias clínicas de los casos y se realizó un cuestionario de datos los cuales fueron distribuidos según variables sociodemográficas, variables relacionadas con el evento y con el tratamiento impuesto. Los datos se procesaron de forma computarizada, utilizando el porcentaje como manera de resumen. Para la presentación de la información se crearon gráficos en el sistema Excel para Windows.

RESULTADOS

Predominó el grupo de edad entre 6-11 años con 11 casos (84,61%), seguido del de 12-18 años con 2 (15,39%), los menores de 1 y los de 1-5 años no aportaron casos por no incluirse en este trabajo. El sexo masculino predominó, 10 pacientes (76,92%). Predominaron además los pacientes con ECG al ingreso de 8 puntos, 9 casos (69.2%) (Gráfico No.1). En el 84.6% no existían antecedentes patológicos de interés que contraindicaran la administración del medicamento y en 15.4% si, mientras que el 76.9% de los pacientes presentó sintomatología relacionada con el evento traumático antes de la administración del metilfenidato. El síntoma más observado después de la administración del medicamento fue la ansiedad con 6 casos (46.2%) (Gráfico No.2). En la mayoría, la mejoría del estado de vigilia apareció entre 3 y 7 días después de iniciado el tratamiento, 9 niños (69.2%) (Gráfico No.3). La dosis necesaria para mantener a los pacientes despiertos y atentos fue de 2 tabletas (20mg) en 8 (61.5%), 1 tableta en 4 (30.8%) y 1 (7.7%) con media al día. No se administraron dosis mayores de 20 mg diarias a ningún caso. La duración del tratamiento fue entre 10 y 15 días en 8 (61.5%), en 3 (23.1%) entre 15 y 21 días y

en 2 (15.4%) entre 7 y 10 días. El tratamiento no se prolongó por un tiempo mayor de 21 días y la retirada no se realizó de forma brusca.

DISCUSIÓN

Las lesiones producidas por un TCE ocasionan daños cerebrales, de tipos focales o difusos, que se traducen como déficit neuropsicológicos y motores (10). Diferentes estudios demuestran la efectividad del metilfenidato para mejorar las alteraciones cognitivas postraumáticas, su mecanismo de acción es a través de la estimulación catecolaminérgica (11-13). En nuestro estudio predominaron los pacientes escolares y el sexo masculino, lo cual evidencia que en estas edades los accidentes y traumas son más frecuentes, debido a que los juegos son riesgosos, ellos exploran solos el entorno, van a la escuela sin el cuidado de los padres y al crecer se muestran independientes. En cuanto al sexo los varones siempre han sido hiperactivos en relación con el femenino, en los estudios revisados no se muestran estas variables como significativas.

En la presente serie predominaron los pacientes con puntaje en la ECG al ingreso en 8 puntos, lo que coincide con lo referido por Schneider et al (14), mientras que en un estudio realizado en adultos por Meythaler et al (15), predominaron los pacientes con 10 o menos puntos de la referida escala. La relación entre la severidad del trauma y la severidad de las secuelas cognitivas postraumáticas ha sido señalada, existe una relación directamente proporcional entre ellas (16), lo que explica por qué en nuestro estudio existió una mejoría del nivel de vigilia en un número considerable de los casos en la primera semana de iniciado el tratamiento. En sentido general se trata de un tema controversial con el que no todos están de acuerdo (17), según un estudio realizado en Seúl por Kim y colaboradores se demuestra que el uso del medicamento aumenta el metabolismo cerebral de la glucosa en la zona anteromedial parietal del cortex evaluado a través de la tomografía por emisión de positrones (18). Gronborg et al plantean que estos efectos decrecen después de disminuir las dosis en meses posteriores (19).

Al analizar los antecedentes patológicos personales de interés en relación con la indicación del metilfenidato encontramos que el 84.61% de la muestra eran niños sanos, por lo cual no existían contraindicaciones para la administración del medicamento, sin embargo el 76.9% de ellos mostró síntomas o signos generales relacionados con complicaciones que aparecen con frecuencia en el manejo de los pacientes críticos como fueron fiebre, secreciones traqueo bronquiales, HTA ligera y taquicardia. Entre las contraindicaciones del uso de este medicamento se encuentran las enfermedades cardiovasculares congénitas, HTA, arritmias, hipertiroidismo, glaucoma, epilepsia gran mal o epilepsias intratables, entre otras. De acuerdo con el protocolo de manejo del TCE grave en nuestro hospital se tomaron en consideración algunas precauciones una vez iniciado el tratamiento como fueron realizar controles periódicos de la tensión arterial, frecuencia cardiaca, vigilancia de la función hepática para reajustar las dosis en casos que fuera necesario, y de la función renal debido a que se elimina por esta vía. Un estudio realizado por Willmott y colaboradores sugiere incrementos de la frecuencia cardíaca en 12.3 latidos por minutos por encima de la normal, de la tensión arterial diastólica en 4.1 mmhg y en la tensión arterial media en 3.75 mmhg²⁰. Los efectos sobre el desarrollo y crecimiento de los niños no están claros por lo cual se recomienda vigilancia de estos parámetros y evitar la retirada brusca del medicamento (21), sin embargo este fenómeno está relacionado con el uso prolongado en otras enfermedades, específicamente en el TCE grave el empleo del medicamento es por un período de tiempo corto por lo que consideramos que este posible efecto no muestra relevancia alguna.

El metilfenidato es un psicoestimulante cuyo uso puede estar acompañado por la aparición de efectos colaterales. Según Labi 6, entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran la agitación, desorientación, temblor, aumento del tono muscular y discinesia. Además puede causar HTA y taquicardia, anorexia, insomnio, irritabilidad, cefalea, disforia, trastornos de memoria y en altas dosis alucinaciones e ideación psicótica. En nuestra serie las que predominaron fueron la ansiedad en 46.2% de los casos, seguidos por la HTA y taquicardia ligeras (Gráfico No.2). Todas estas manifestaciones desaparecen en su totalidad con la retirada del medicamento y solo estaría indicado el tratamiento específico de alguno de los efectos colaterales en caso que este represente algún riesgo para el enfermo, como la HTA. En caso de no ser posible la solución del efecto colateral no deseado, la retirada progresiva del medicamento será suficiente, lo cual no fue

necesario en ninguno de nuestros pacientes. Por los efectos aditivos del mismo existe un control estricto y además un uso limitado solo en casos necesarios como estos, en Japón se revisó una serie en los cuales se reportan múltiples efectos negativos (22).

En el presente estudio la mejoría del estado de somnolencia se observó con mayor frecuencia entre 3 y 7 días de iniciado el tratamiento, aunque de acuerdo con la literatura revisada el efecto plateau del medicamento aparece alrededor de los 21 días (23-24). Según Plenger et al (25), en su serie se mantuvo el efecto por los 30 días que duró el estudio y desapareció después de los 90 días. Otros estudios han informado un promedio de persistencia de la acción del medicamento cercano a las 8 semanas (26). La dosis recomendada en pacientes pediátricos es de 60 mg diarios, en otros casos se puede elevar a 80 mg monitorizando los efectos indeseables que serán mayores según aumenta la dosis. En nuestra serie solo fueron utilizados 20 mg al día en 61.5%, con cuya dosis se obtuvieron los resultados deseados, con un mínimo de efectos adversos, según Willmott y colaboradores la dosis diaria recomendada en su serie fue de 0.3mg/kg peso 2 veces al día (27).

Como conclusiones de este estudio planteamos que el uso del metilfenidato para el tratamiento de los trastornos cognitivos, de la atención y del nivel de vigilia en pacientes pediátricos con secuelas de un TCE grave es pertinente. La utilización del método dosis-respuesta permite obtener los resultados esperados con el mínimo de los efectos indeseados.

ABSTRACT

A descriptive and retrospective study of all pediatric patients who were admitted on the pediatric intensive care unit suffering a severe head trauma was carried out from January 2003 to January 2012. After being controlled the intracranial hypertension and associated pathologies between 15 and 21 days, methylphenidate was administered to improve the wakefulness state. The universe was composed by 20 cases and the sample 13. It was begun with a minimum dose that was increased until obtaining the wished answer. Masculine sex predominated and the age group between 6 and 11 years. 62 patients presented a Glasgow Coma Scale of 8 points to the entrance, the greater number did not suffer previous diseases to the event (11) and 76.9% of them presented previous symptomatology to medicine administration. Within the most observed symptoms with its use it is the anxiety in 46.2%, followed by the slight arterial hypertension and the tachycardia. The improvement of the wakefulness state appears between 3 and 7 days starting the treatment in 69.23% of cases, this one extends by 10 to 15 days. It was necessary a daily doses of 2 tablets to control the hypersomnia.

Key words: METHYLPHENIDATE/therapeutic use, CRANIOCEREBRAL TRAUMA/drug therapy, CHILD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langlois J, Rutland W, Wald M. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabilit.* 2006; 21(5):375-8.
2. Langlois J, Rutland W, Thomas K. Traumatic brain injury in the United States: Emergency Department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2004.
3. Marchio P, Previgliano I, Goldini C, Murillo Cabezas F. Traumatismo craneoencefálico en la ciudad de Buenos Aires: estudio epidemiológico prospectivo de base poblacional. *Neurocirugía.* 2006; 17: 14-22.
4. Pradilla G, Vesga B, Leon F, Bautista L, Núñez LC, Vesga E, et al. Neuroepidemiología en el oriente colombiano. *Rev Neurol.* 2002; 34(11):1035-43.
5. Ríos-Romenets S, Castaño-Monsalve B, Bernabeu-Guitart M. Farmacoterapia de las secuelas cognitivas secundarias a traumatismo craneoencefálico. *Rev Neurol.* 2007; 45(9): 563-70.
6. Labi MC. Tratamiento neurofarmacológico tras un traumatismo craneoencefálico. *Rehabilitación (Madr).* 2002; 36(6):364-72.
7. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology if neuropsychiatric disorders. *CNS Spectrums.* 2001; 6: 663-70.

8. Flanagan SR. Psychostimulant treatment of stroke and brain injury. *CNS Spectrums*. 2000; 5: 59-69.
9. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosc*. 2001; 21:RC121.
10. Orient López F, Terre Bolíart R, Bernabeu Guitart M, Ramón Rona S, Pérez Miras A. Utilidad de los fármacos dopaminérgicos en el daño cerebral de origen traumático. *Rev Neurol*. 2002; 35(4): 362-366.
11. Arciniegas DB, Silver JM. Pharmacotherapy of posttraumatic cognitive impairments. *Behav Neurol*. 2006; 17: 25-42.
12. Willmott C, Ponsford J. Efficacy methylphenidate in the rehabilitation of attention following traumatic brain injury: a randomized, crossover, double blind, placebo, controlled inpatient trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2009; 80(5):552-7.
13. Siddall OM. Review. Use of methylphenidate in traumatic brain injury. *Ann Pharmacoth*. 2005; 39(7-8):1309-13.
14. Sneider WM, Drew-Cates J, Wong TM, Dowbovy LM. Cognitive and behavioural efficacy of Amantadine in acute traumatic brain injury: an initial doble blind placebo controlled study. *Brain Injury*. 1999; 13(11): 863-72.
15. Meythaler JM, Brunners RC, Johnson A, Novack TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double blind randomised trial. *J Head Trauma Rehabilit*. 2002; 17(4):300-13.
16. Watson N, Dikmen S, Machamer J, Doherty M, Temkin, N. Hypersomnia following traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3(4): 363-368.
17. Castriotta R, Wilde M, Lai J, Atanasov S, Masel B, Kuna S. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3(4): 349-356.
18. Kim YM, Shin JC, An YC. Effects of methylphenidate on cerebral glucose metabolism in patients with imparien consciounsnness. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(6):335-9.
19. Gronborg P, Lijegren J, Jansen J. Paradoxical effect of methylphenidate in the treatment of a patient with severe traumatic injury. *Ugeskr Laeger*. 2009; 171(26):2201-2.
20. Willmott C, Ponsford J, Olver J, Ponsford M. Safety of methylphenidate following traumatic brain injury: impact on vital sign. *J Rehabil Med*. 2009; 41(7): 585-7.
21. Challman TD, Lipsky JJ. Metylphenidate: its pharmacology and use. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 711-21.
22. Tagaya H. Methylphenidate: pharmacology, indication and potencial of abuse. *Nihon Rinsho*. 2010; 68(8):1550-5.
23. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatr*. 2004; 13 Suppl1:17-30.
24. Ministerio de Ciencia e Innovación. Guía de práctica clínica sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Barcelona: AIAQS; 2010.
25. Plenger PM, Dixon CE, Castillo RM. Subacute methylphenidate treatment for moderate severe traumatic brain injury: a preliminary double-blind placebo controlled study. *Arch Phys Med Rehabilit*. 1996; 77: 536-40.
26. Forsyth RJ, Jayamoni B, Paine TC. Agonistas monoaminérgicos para el traumatismo craneoencefálico agudo. *Biblioteca Cochrane* 2011; Número 1.
27. Willmott C, Ponsford J. Efficacy of methylphenidate in the rehabilitation of attention following trematic brain injury: in rabdomiser, crossover, double blind, placebo controller. *J Neurol Neurosurg Phychiatr*. 2009; 80(5):552-7.

ANEXOS

Gráfico No. 1.

Distribución según ECG al ingreso.

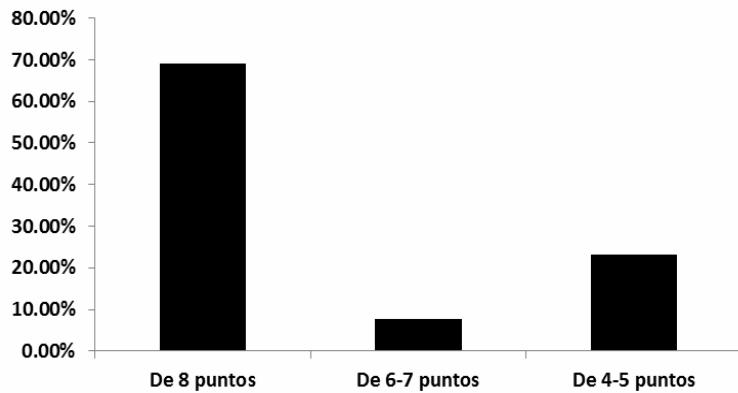


Gráfico No. 2.

Síntomas fundamentales con el uso del metilfenidato.

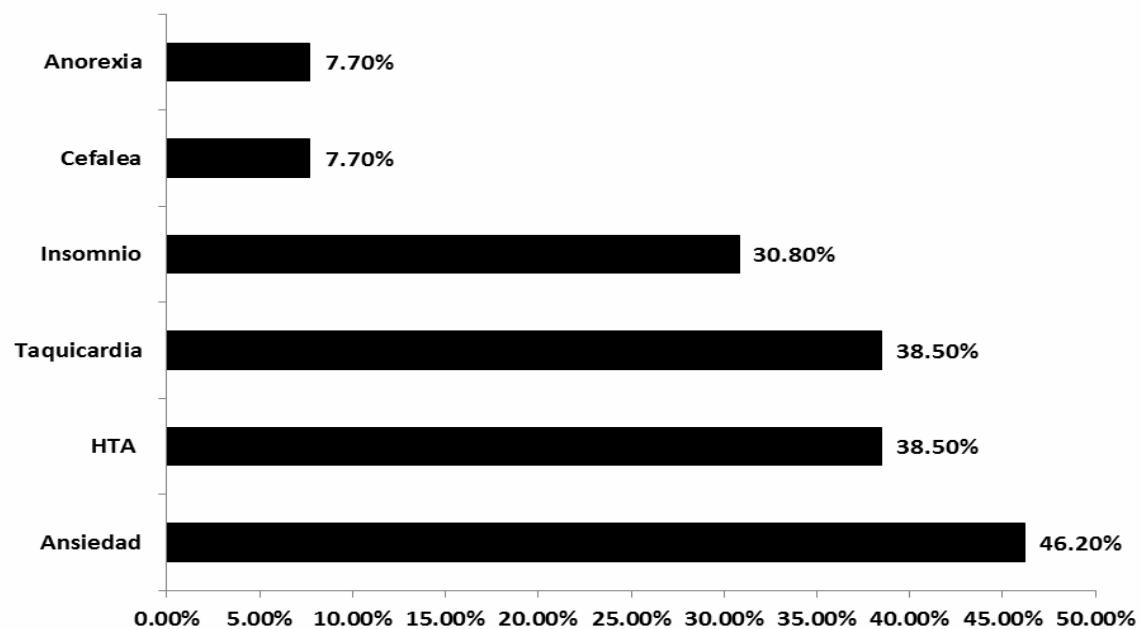


Gráfico No. 3.



ANEXO 1. Planilla de arbitraje para artículos originales

Árbitro: DrC. Angel J. Lacerda Gallardo.

1- ¿El resumen refleja el contenido del documento original?

Sí X _____ No _____

Comentarios:

2- ¿El título, los objetivos, las conclusiones y recomendaciones son consecuentes con el contenido del artículo?

Sí X _____ No _____

Comentarios:

3- ¿En la introducción se identifica el problema y su relevancia? ¿Se expresan o se infieren los objetivos del estudio?

Sí X _____ No _____

Comentarios:

4- En el acápite de métodos, ¿es apropiado el diseño según los objetivos del estudio? ¿Son las muestras representativas del universo de estudio? ¿Son precisas las referencias de los análisis estadísticos? ¿Se incluyen los resultados del estudio?

Sí X _____ No _____

Comentarios:

5- En los resultados, ¿se reitera en el texto la información contenida en tablas y gráficos? ¿Se incluyen elementos de otros acápitres? ¿Son las fotos, tablas y figuras esenciales para el artículo?

Sí X _____ No _____

Comentarios: No se reitera información contenida en los gráficos y tablas y estas son esenciales para la comprensión de los resultados.

6- En la discusión, ¿se repiten los resultados? ¿Se ofrece un análisis crítico de los datos ofrecidos?

Sí X _____ No _____

Comentarios: No se reiteran los resultados y se ofrece un análisis crítico de los datos ofrecidos.

7- ¿Se responde al problema planteado en la introducción, en las conclusiones del estudio? ¿Se realizan conclusiones sin apoyo de los datos obtenidos?

Sí X _____ No _____

Comentarios:

8- ¿Considera que las referencias citadas están de acuerdo con la vida media de la literatura médica de cada especialidad?

Sí X _____ No _____

Comentarios: La literatura disponible sobre este tema es extremadamente escasa de aquí también la importancia del artículo.

9- Otros elementos que deseé señalar:

Recomienda que el artículo se:

Acepte en su forma actual X _____

Acepte, pero pendiente de las modificaciones expresadas en su informe _____

Rechace por las razones que se expresan en su informe _____