

FÁRMACOS ESTIMULANTES Y PSIQUIATRÍA INFANTIL. UNA REVISIÓN DE SU APLICACIÓN EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE LA ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD EN NIÑOS

Gerardo García Maldonado*

SUMMARY

In 1937 a serendipitous observation discovered the effects of amphetamines on disruptive behavior. Today, stimulant medications are available for clinical use and they are prescribed for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in the childhood and adolescence, and sometimes in adults, but another conditions, such as narcolepsy, may be also the focus of stimulants use.

Literature on stimulant medications is voluminous and in most cases a stimulant is the first-choice medication. These products are clearly effective at least in the short-term. After large numbers of research studies and 60 years of clinical experience in patients, there is more knowledge about stimulant use in children and adolescents than about any other drug.

The increase in the diagnosis of ADHD over the past decade seems to reflect an increase in the recognition of the disorder and has led in turn to a dramatic increase in the prescription of stimulants. Nowadays, methylphenidate is the drug of choice in the treatment, although skeptics people in the United States argue that the increases indicate an inappropriate use of these products. The diverse and conflicting opinions about this topic have resulted in confusion for families, care providers, educators and policymakers, and child psychiatrists face a significant challenge in clinical practice.

The decision to medicate is based on the presence of ADHD and persistent target symptoms sufficiently severe to cause functional impairment at school and usually also at home and with peers. Although medication is the most powerful and best documented intervention, some symptoms may not respond to it. Some parents and patients are resistant to the use of medication and some patients experience unacceptable side effects or limited efficacy. The careful clinician balances the risks of the untreated disorder and the expected benefits of medication as compared to other treatments. A baseline for target symptoms is useful before starting medication.

Faithful adherence to a prescribed regime requires cooperation among the parents, the patient, school staff and often additional caretakers. Medications may be used incorrectly or completely

avoided because of parental factors such as lack of perceived need for the drug, carelessness, inability to afford medication, misunderstanding of instructions, complex schedules of administration and family dynamics. Both developmental and psychopathological factors may impede the patient's cooperation.

The pharmacokinetics of the stimulants is characterized by rapid absorption, low plasma protein binding and rapid extracellular metabolism. Although several pathways are involved in their metabolism, up to 80% may be excreted unchanged in the urine. Both absorption and bioavailability may increase if stimulants are taken after meals. Traditional products like methylphenidate (MPH) and dl-amphetamine (AMP) have been available in two versions: short-acting and long-acting; in the case of pemoline, the pharmacology is different.

The need for long-duration stimulants emanates from a variety of concerns like the time-response characteristics of standard products, compliance and schools policies which may prohibit its administration. Another problem is when some adolescents avoid cooperating because of fear of ridicule.

Long-duration versions of stimulant medications have been available for more than a decade and help practitioners with adherence to treatment schedule, but some clinicians find that these products are less effective than the short-acting version. Pediatric psychopharmacological drug development by the pharmaceutical industry has increased greatly. New drugs are targeted to children with ADHD and these new products have been shown to be a useful alternative to older stimulant medications. An example of this is the new medication called OROS-MPH. Given once a day, this drug produces an ascending pattern plasma drug level generated by the caplet's osmotically released, timed drug-delivery system.

More than 160 controlled studies involving more than 5,000 school-age children demonstrated a 70% response rate when a single stimulant was tried. Stimulant treatment leads to improvements in both ADHD symptoms and associated conditions as compared to non-pharmacological treatments. Stimulants improve behavior and attention both in children with other disorders and in normal subjects, so these drug effects are neither "paradoxical" nor specific for ADHD. The duration of medication

*Médica Universidad. Unidad de Atención en Psiquiatría Infantil (UNAPI). Privada av. Universidad 102, Col. Hospital Regional, 89109, Tampico, Tamaulipas. Mex. Teléfono/fax 2-13-70-15 y 213-70-30.

Recibido primera versión: 19 de septiembre de 2002. Recibido segunda versión: 20 de enero de 2003. Aceptado: 24 de marzo de 2003.

treatment is determined individually because treatment may be required through adolescence and into adulthood.

Research literature suggests two divergent methods to choose a starting dose of MPH for a particular child with ADHD: the weight-adjusted method and the fixed dose method. The latter is the typical practice used in the United States. Clinicians should base decisions to change doses on the scores of one of the many standardized validated rating scales for assessing ADHD behavior.

In addition to improving the core symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity, the specific effects documented for groups of ADHD stimulant responders are on motor, social, and cognitive domains.

Whether an individual patient is considered a positive responder depends on the balance of improvement in target symptoms with severity of side effects. Almost all stimulant-related side-effects reported are rare and short-lived and are responsive to dose or timing adjustments.

In placebo-controlled studies of stimulants, parents report delay of sleep onset, reduced appetite, weight loss, tics, stomach-ache, headache, and jitteriness as the more often side effects. The risk of abuse and the possibility of tolerance or drug refractoriness are greater in adults than in children but are rare still. Once the clinician and family agree to stimulant treatment, several steps must be planned. The parent should be educated first about the natural course of the disorder and the benefit-to-risk ratio of the medication treatment. The physician then needs to decide on a starting dose and a titration regimen. Predicting drug response in an individual child is difficult and most research shows that no neurological, physiological or psychological measures are reliable predictors. Even within history of abuse of illicit drugs, tics, seizure disorders and anxiety as comorbid disorders, the use of stimulants for ADHD may not represent an absolute contraindication.

The evaluation and management of the stimulants used for ADHD require input and cooperation from the patient, whether adolescents or adult, making the clinician's role as coordinator or case manager vital to the treatment. ADHD has an extended course, requiring continuous treatment planning to deal with the effectiveness of current treatment and the emergence of new problems. The use of medications should be individualized, according to the pattern of target symptoms and strengths identified in the evaluation, but the reports from parents and teachers will be important to monitor the progress in academic or personal performances. The goal is to help parents understand their child and his/her problems, and to modify practices that may exacerbate his/her difficulties. The most troubling difficulty with pharmacological treatment of ADHD is the lack of maintenance of effects once treatment has been discontinued and the failure of generalization to settings in which treatment has not been active. Plans should be designed with these problems in mind.

Taking into consideration that the assessment and treatment of the patient may be appropriate the objective of this paper will be to review the more important topics about the stimulants.

Key words: Stimulants, Attention Deficit Hiperactivity Disorder, pharmacological treatment.

RESUMEN

En 1937, un descubrimiento casual sacó a la luz los efectos de las anfetaminas sobre la hiperactividad psicomotriz. Actualmente estos estimulantes se pueden adquirir para uso clínico y se prescriben

para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en la infancia, adolescencia y algunas veces en la edad adulta, aunque hay otros estados clínicos que pueden ser objeto de este tipo de prescripción médica, como es el caso de la narcolepsia.

La información que existe sobre estos productos es extensa y su administración es en general la primera elección. Se ha observado que son sustancias efectivas en el corto plazo y, dado que son múltiples los estudios de investigación al respecto -además de la gran experiencia clínica acumulada durante los últimos años en su utilización-, se considera que hoy día se sabe más sobre estos productos que sobre cualquier otro psicofármaco de prescripción en niños.

El aumento en el diagnóstico de TDAH parece ser reflejo de un aumento en el reconocimiento de este problema. Sin embargo, como también se ha generado un exagerado incremento en la administración de estimulantes, grupos antagónicos han manifestado que últimamente se les está dando un uso inapropiado. Estos conflictos producen sin duda desconcierto y temor entre los padres de los menores con TDAH, los educadores y los legisladores, lo que impone mayores retos al trabajo clínico diario del psiquiatra infantil.

La decisión de prescribir estas sustancias se basa en la presencia de TDAH con síntomas suficientemente graves para causar alteraciones funcionales en el hogar o en la escuela.

Si bien la medicación es una herramienta eficaz y muy documentada, algunos síntomas pueden no revertirse. Asimismo, hay padres de niños y adolescentes que se oponen al uso de los estimulantes, sobre todo cuando los efectos colaterales son importantes o la eficacia es limitada. Se recomienda aplicar siempre un criterio de riesgo-beneficio que debe explicarse a los familiares, y tomar siempre en cuenta que, para una buena adhesión al tratamiento, se debe contar con la colaboración de los padres, maestros y cuidadores en general. Al respecto se debe considerar que hay aspectos inherentes al desarrollo o a la psicopatología misma que pueden impedir la cooperación del paciente.

La farmacocinética de los estimulantes se caracteriza por una rápida absorción, una baja unión a proteínas y un rápido metabolismo extracelular. Se considera que más de 80% del producto se excreta sin cambios y se logra una mayor biodisponibilidad si se ingiere después de los alimentos. Sin embargo, en el caso de la pemolina, la actividad metabólica es diferente.

Los productos tradicionales son el metilfenidato y la anfetamina, disponibles en preparados de acción larga y acción corta. La necesidad de utilizar estimulantes de acción prolongada deriva de las características particulares de los preparados de acción rápida, que requieren tomas frecuentes que a veces es difícil administrar, lo que repercute en la adhesión terapéutica.

En Estado Unidos, la industria farmacéutica ha estado desarrollando un tipo de metilfenidato con patrones de liberación osmótica.

Múltiples estudios demuestran que la respuesta clínica a los estimulantes es de hasta 70%. Sin embargo, es importante señalar que en general se acepta que los efectos de estos compuestos no son paradójicos ni específicos del TDAH.

El tratamiento siempre deberá ser individualizado; la administración de dosis fijas es la práctica más utilizada por los clínicos.

Los efectos terapéuticos establecidos para los estimulantes actúan sobre las áreas motora, social y cognoscitiva, además de los efectos ya conocidos sobre los principales síntomas del TDAH. Los efectos no deseados que se pueden presentar al usar estos compuestos, se resuelven las más de las veces con ajustes en dosis y horarios de administración. De acuerdo con la referencia de los

autores, se deberá tomar en cuenta la comorbilidad psiquiátrica en el TDAH para los fines de la prescripción médica de los estimulantes. Asimismo, pese a todas las opiniones encontradas, por el momento no hay evidencia del desarrollo de tolerancia o dependencia a estos productos. El objetivo de este artículo es revisar algunos de los aspectos más relevantes sobre los fármacos estimulantes.

Palabras clave: Estimulantes, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, tratamiento farmacológico.

INTRODUCCIÓN

Durante más de 60 años se ha observado que los estimulantes tienen un efecto muy relevante en la conducta. El hallazgo de que estas sustancias no alteran ni excitan a los infantes con hiperactividad psicomotriz dio lugar a profundos cambios en las concepciones que se tenían sobre este grupo de fármacos.

Para dar una idea de la importancia de estos resultados, cabe mencionar que entre 1962 y 1993 se publicaron más de 250 revisiones y más de 3000 artículos sobre los efectos de los estimulantes (42).

Para 1996 se habían publicado 161 ensayos controlados que incluían diferentes grupos de edad, y se concluyó que se había observado una mejoría clínica entre 65 y 75% de todos los pacientes integrados a los diferentes estudios. Sobresale que el metilfenidato es el estimulante más evaluado, pues ha sido objeto de estudio de 133 proyectos de investigación (2).

Sin duda, la principal aplicación de este grupo de medicamentos es en la psiquiatría infantil y, sobre todo, en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), el cual, como se sabe, es uno de los primeros motivos de consulta en los servicios de paidopsiquiatría.

En la mayoría de los casos atendidos, un estimulante es el primer fármaco elegido para niños hiperactivos. Dentro de este grupo de fármacos, los más utilizados son el metilfenidato, la dextroanfetamina, la anfetamina y la pemolina, así como un compuesto que incluye 25% de levo- y 75% de dextroanfetamina en cuatro sales.

El objetivo central de este artículo es hacer una revisión del conocimiento que se tiene sobre este grupo de fármacos desde diferentes ángulos, considerando su relevancia en la práctica clínica diaria.

ELEMENTOS FARMACOLÓGICOS BÁSICOS

La farmacocinética de los estimulantes se caracteriza por una absorción rápida y casi completa tras la ad-

ministración oral. Se distribuyen en el plasma hasta en 60%, tienen una reducida unión a proteínas plasmáticas (10-30%), y el área bajo la curva de concentración plasmática y el pico de la misma son proporcionales a las dosis administradas (26).

El metabolismo extracelular es rápido y, aunque algunas vías enzimáticas de tipo oxidativo intervienen en éste, se considera que cuando se administran, más de 80% de estos productos se excretan sin cambios a través de la orina. La absorción y la biodisponibilidad se incrementan después de la ingesta de alimentos (10). En general, el intestino absorbe rápidamente los estimulantes, e inician su efecto dentro de los primeros 30 minutos posteriores a su administración. Gracias a que en poco tiempo alcanzan altos niveles plasmáticos, pueden mantener la duración del efecto hasta por 3 o 4 horas (28). La vida media de los estimulantes es variable. Así, se ha encontrado que para el caso de la dextroanfetamina y la anfetamina es de aproximadamente 11 horas, en tanto que para el metilfenidato y la pemolina es de cerca de 3 y 7 horas, respectivamente (2). En relación con este último compuesto, y contra lo que se consideraba anteriormente, cabe decir que no tiene un inicio de acción farmacológica retardada (37).

En 1989, Birmaher (7) señaló que la absorción de los estimulantes de liberación inmediata se daba con un alto y rápido nivel inicial, seguido de un declive también muy marcado. Lo anterior se denominó efecto "rampa". Según este autor, este proceso permite resultados clínicos favorables en corto tiempo, pero a la vez por tiempo limitado. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que un incremento gradual y ascendente a lo largo del día, de las concentraciones plasmáticas de metilfenidato de liberación sostenida, favorecen también una reducción de los síntomas del TDAH. Este beneficio es equivalente al que se observa durante la presencia de los tres picos plasmáticos generados con la administración del producto de liberación inmediata con un esquema posológico de tres veces al día (44).

Existen informes de que estos fármacos actúan en el estriado, donde se unen a la molécula portadora de la dopamina, lo que produce un bloqueo de la misma y, por consiguiente, un incremento de la dopamina sináptica (48). Estas opiniones, que se añan al hecho ya conocido de que las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas son cruciales para la función neuroquímica de los lóbulos frontales, han permitido postular que lo que hacen finalmente estos mecanismos es promover la estimulación de los procesos de control ejecutivo de la corteza prefrontal, lo que compensa las deficiencias en los controles inhibitorios reportados en niños hiperactivos (5). No

obstante, lo cierto es que la fisiopatología subyacente de este trastorno no ha sido identificada aún.

ESTIMULANTES DE ACCIÓN PROLONGADA

La preferencia de algunos clínicos por usar estimulantes de liberación prolongada o sostenida ha aumentado desde hace más de una década en Estados Unidos.

Como este país cuenta con preparados farmacéuticos de estas características, tanto para metilfenidato como para dextroanfetamina y anfetamina, los clínicos han adquirido experiencia en su uso, pero los resultados obtenidos a lo largo del tiempo han sido contradictorios. Por ejemplo, un estudio arrojó resultados más sólidos, en cuanto a eficacia, con dextroanfetamina de liberación prolongada que con metilfenidato de las mismas características (27).

En realidad, con los medicamentos de acción prolongada se evitan los inconvenientes de tener que administrar el producto de liberación inmediata durante la jornada escolar del infante, situación que se agrava cuando, por sus políticas, las escuelas no aceptan intervenir en la administración del fármaco. Aquellos planteles educativos cuya infraestructura cuenta con servicio médico benefician mucho al niño.

Tras considerar que eran inconsistentes los resultados clínicos obtenidos con el metilfenidato de liberación prolongada convencional, la industria farmacéutica promovió el diseño de un patrón de liberación denominado OROS (siglas en inglés de: *Oral Release Osmotic System*: Sistema Osmótico de Liberación Oral), el cual ya se ha probado de hecho para otros fármacos, como los antihipertensivos. El objetivo de este preparado de liberación sostenida es reducir las fluctuaciones producidas por el metilfenidato de acción rápida, que posee una vida media corta, y evitar también la absorción errática de la liberación prolongada tradicional.

Cuando menos en teoría, este sistema se basa en el principio de la "bomba osmótica", donde una membrana semipermeable incluida en este compuesto da lugar, cuando entra en contacto con agua, a la creación de una zona osmótica dentro del preparado farmacéutico. A su vez, esto genera una "propulsión" lenta del producto hacia el exterior a través de la membrana referida, pero a un ritmo constante, independientemente del PH y de la motilidad gastrointestinal.

Aun cuando se demostró que el metilfenidato es en esta modalidad una alternativa útil en comparación con los otros preparados que tienen más tiempo en el mercado (45), en un estudio doble ciego y controlado con placebo se determinó que éste es tan efectivo como el metilfenidato de liberación inmediata

"tradicional", administrado tres veces al día (49).

Debido a que los resultados clínicos obtenidos con estos preparados no han producido beneficios en forma sistemática, combinar el estimulante de acción corta con el de acción prolongada es una estrategia que ha tenido aceptación entre los psiquiatras infantiles estadounidenses para casos de "difícil manejo", aunque la tendencia real es a utilizar este formato de manera más cotidiana en la mayoría de los casos (13).

RIESGO DE ABUSO

Como los estimulantes se clasifican como drogas de abuso, existe preocupación por su prescripción con fines terapéuticos. La consideración de que el uso de estos productos constituye un factor de riesgo para generar dependencia o abuso de los mismos, ha planteado a lo largo del tiempo preocupaciones sin duda genuinas, pero desafortunadamente también ha dado lugar a mitos basados más en hechos anecdóticos que científicos.

Lo más preocupante es que la "desinformación" proviene de fuentes no oficiales, pero que se difunden en medios de comunicación de gran penetración social. En 1995, Volkow (47) concluyó, tras una investigación, que el metilfenidato administrado por vía oral no induce euforia. Asimismo, hasta el momento hay poca evidencia de que se pueda desarrollar tolerancia al efecto de los estimulantes sobre los síntomas del TDAH y por ende promover el riesgo de tener que aumentar en forma paulatina las dosis administradas de estos productos (35).

Aunque en 1979 Satterfield (38) señaló que era necesario incrementar las dosis de estos medicamentos meses después de iniciarse el tratamiento en niños con TDAH, en la actualidad la mayoría de los expertos coincide en afirmar que la mayor proporción de pacientes continúa respondiendo a las mismas dosis a lo largo del tiempo.

Otra preocupación se relaciona con el tratamiento a largo plazo. En este sentido, un estudio de seguimiento no controlado sugirió que el tratamiento prolongado con metilfenidato podría predisponer a los niños con TDAH a desarrollar un patrón de abuso a la nicotina y cocaína (21). Sin embargo, estas especulaciones derivan de estudios sobre la conducta animal y sobre el desarrollo de mecanismos de sensibilización, por lo cual es difícil hacer extrapolaciones, para no hablar de las deficiencias metodológicas de dichos estudios. Aún así, la recomendación de no utilizar estos productos en adolescentes o adultos con factores de riesgo para abusar de ellos, así como en

usuarios consumidores de otro tipo de sustancias psicoactivas, es sin duda un planteamiento razonable. Igualmente razonable es la recomendación de que los padres del paciente vigilen siempre el metilfenidato prescrito para evitar que sea sustraído por otros miembros de la familia con fines de abuso o por los efectos anorexigénicos de la sustancia.

Sin embargo, hasta el momento no hay estudios que concluyan que el uso de estimulantes en niños o adolescentes para tratar el TDAH, genera adicción a corto o largo plazo.

EFFECTOS TERAPÉUTICOS

En niños y adolescentes, los efectos de los estimulantes son muy variados en el contexto del TDAH, ya que por un lado disminuyen la tendencia del menor a interrumpir la clase y reducen su inquietud y, por otro, favorecen una mayor atención al incrementar las conductas orientadas a realizar y concluir tareas diversas (1). Mejoran también la relación de los menores hiperactivos con sus padres y familiares en general. En otros ámbitos propician una mejor adaptación social, aumentan la disposición para realizar actividades que requieren concentración, incluidas las deportivas, y permiten una mayor integración con grupos de amigos (34).

En 1995, Tannock (46) describe que el uso de estimulantes en los infantes disminuye la impulsividad y la variabilidad de las respuestas conductuales generadas por los cambios de humor comunes en este tipo de pacientes.

A su vez, Hinshaw (18) sostiene que estos fármacos mejoran la memoria de corto plazo, favorecen una atención sostenida y mejoran el tiempo de reacción a los estímulos, así como la capacidad de responder a y resolver diversas situaciones que se presentan durante la interacción y el desarrollo de juegos con amigos y compañeros.

Los estudios que evalúan el efecto del estimulante y el tiempo de respuesta han demostrado patrones diferentes de mejoría para los síntomas conductuales y los síntomas de inatención (2).

En un estudio controlado realizado en planteles escolares (43), en el cual se utilizaron anfetaminas, se encontró una respuesta clínica favorable más rápida para la esfera conductual que para las actividades que requerían una atención sostenida.

En la actualidad se sabe que una mala adhesión terapéutica y la falta de administración de la dosis de fármaco durante el día pueden complicar el cuadro clínico, por lo que siempre será conveniente vigilar estas variables.

Cuando se deja de administrar el metilfenidato u otro tipo de estimulantes, el efecto farmacológico pierde vigencia. Esta situación es constante a pesar de que en un estudio doble ciego se reportó que, al suspender el uso de dextroanfetamina en un grupo de pacientes con TDAH, la reducción en la sintomatología continuó varias semanas después (14).

Durante mucho tiempo, los beneficios del tratamiento con estimulantes se establecieron mediante pruebas de corta duración, algunas de menos de doce semanas. Pero en la década de 1990 se dio mayor énfasis a estudios de 12 hasta 24 meses para establecer la eficacia de estos productos a largo plazo, en comparación con otras estrategias terapéuticas (4). Los resultados fueron alentadores, pues se encontró que el efecto de estos medicamentos persiste mientras se administran en forma consistente, además de que son más efectivos que otras estrategias de tratamiento (4).

Algunos reportes mencionan que una pequeña proporción de niños con déficit de atención responden favorablemente a una dosis única al día de metilfenidato de liberación inmediata (31), lo cual se opone al postulado de que sean necesarias dosis múltiples.

A lo largo del tiempo ha habido investigaciones que proporcionan información relevante, como el estudio de Elia (12), donde se utilizó alternativamente metilfenidato cuando no hubo beneficio con dextroanfetamina y viceversa. El autor concluye que si un fármaco estimulante no es de utilidad, es factible sustituirlo por otro, con lo que se obtienen altos porcentajes de respuesta.

Queda por resolverse aún la razón de esta variabilidad individual. El beneficio clínico para el TDAH con el uso de estimulantes es un hecho demostrado en estudios comparativos con placebo, con otra clase de drogas o con tratamientos no farmacológicos (4, 16, 19, 39).

Sin embargo, una circunstancia que cabe destacar es que los estimulantes también mejoran la conducta y la atención en niños con otros trastornos, así como en sujetos normales (2), de tal manera que los efectos observados en la conducta no son "paradójicos" ni específicos del TDAH (32), por lo que la respuesta positiva a los estimulantes no es diagnóstica para esta entidad clínica.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

En el cuadro 1 se mencionan las indicaciones y contraindicaciones para prescribir estos medicamentos. No obstante, es importante mencionar que, en el caso

de la apatía o impulsividad por condición médica general, no está totalmente confirmado lo que se señala (2).

Por otra parte, es pertinente aclarar que los tics y los trastornos convulsivos no necesariamente contraindican el uso de estimulantes si se toman las precauciones necesarias (30).

De cualquier manera, los expertos consideran conveniente señalarlo, ya que a su juicio falta aún más información al respecto (2), por esta razón se señalan en el cuadro correspondiente.

Como sea, siempre será recomendable tener en mente todas estas posibilidades, pues es común que se subestimen o sobrestimen unas u otras.

Sin duda, la regla de oro deberá ser efectuar una adecuada evaluación psiquiátrica, la cual deberá ser siempre el punto angular del que partan todas las estrategias.

Así, se deberá incluir una historia clínica detallada que permita revisar de forma integral el desarrollo del menor en todas las áreas. Para esto se deberá recabar en primer término la información con los padres y posteriormente con maestros, familiares o cualquier persona que tenga relación directa con el menor. Asimismo, siempre será recomendable el apoyo clínico-básico y durante el seguimiento clínico.

Los expertos recomiendan que, de existir dudas o contradicciones en la información proporcionada, se acuda directamente a las fuentes primarias para obtener datos más confiables.

Siempre será fundamental que las estrategias diagnósticas y terapéuticas sean consensadas con la familia o los responsables del cuidado del menor.

USO CLÍNICO DE LOS ESTIMULANTES

Al ser un hecho comprobado que la mayoría de los niños hiperactivos mejora con el uso de estimulantes, se justifica entonces su utilización en casos de TDAH con síntomas suficientemente graves como para producir alteraciones en el hogar y en la escuela.

Aunque algunos estudios han demostrado una relación dosis-respuesta de tipo lineal (33), lo cierto es que la curva dosis-respuesta es variable. Considerar que un paciente respondió favorablemente a un estimulante depende del equilibrio entre la mejoría de los síntomas y la intensidad de los efectos colaterales. Sin embargo, como en ocasiones este equilibrio es muy frágil, los esfuerzos se han encaminado a tratar de establecer factores predictivos de respuesta a estos compuestos. Ni los signos neurológicos blandos, las características electroencefalográficas, los estudios de neuroimagen o las mediciones neuroquímicas han demostrado ser científicamente predictoras (52), como tampoco lo han hecho los resultados obtenidos a través de potenciales evocados (50).

Una vez que el clínico y los padres del menor se ponen de acuerdo, el tratamiento se deberá planear considerando cuidadosamente el riesgo-beneficio; por ende, el manejo deberá ser individualizado. De acuerdo con la bibliografía, la forma de administrar el estimulante puede ser con el método de dosis ajustada al peso o bien con el método de dosis fijas. El primer método se popularizó desde la década de 1970, siendo el metilfenidato el prototipo para tal estrategia. Por ejemplo, se plantea que una dosis de 0.3 mg/kg favorece la mejoría cognoscitiva y que una dosis de 1.0 mg/kg repercute más sobre la sintomatología conductual (40); sin embargo, no hay estudios que reproduzcan estos resultados.

El método de dosis fijas con incrementos paulatinos refleja sin duda la práctica más utilizada, con intervalos de 10 a 60 mg para metilfenidato, de 5 a 30 mg para dextroanfetamina y anfetamina; para pemolina, la dosis recomendada está en el intervalo de 45 a 55 mg, aunque puede ser de hasta 112.5 mg (2).

Aunque la prescripción de metilfenidato y dextroanfetamina a preescolares no está contraindicada en forma absoluta (al respecto se han publicado ocho estudios controlados y aleatorizados), a juicio de algunos expertos se requiere más información sobre los efectos a largo plazo (2).

CUADRO 1
Indicaciones y contraindicaciones de los estimulantes

<i>Indicaciones</i>	<i>Contraindicaciones</i>
1. TDAH sin comorbilidad	1. Uso concomitante con IMAOs
2. TDAH con comorbilidad	2. Psicosis de cualquier tipo
3. Narcolepsia	3. Glaucoma
4. Apatía e impulsividad debido a una condición médica general	4. Hepatopatías
	5. Dependencia a drogas
	6. Tics y enfermedad de Gilles de la Tourette
	7. Trastornos convulsivos
	8. Agitación psicomotriz

EFFECTOS COLATERALES

Los estimulantes tienen un alto margen de seguridad, pero al igual que otros fármacos desarrollan efectos colaterales. Los efectos secundarios que se reportan con más frecuencia, según el estudio de Barkley (6), se señalan en el cuadro 2.

CUADRO 2
Efectos colaterales por el uso de estimulantes (Barkley 1990)

Retraso en el inicio del sueño
Apetito reducido
Dolor de cabeza
Dolor de estómago
Boca seca

En cuanto a que si el uso de los estimulantes genera un retraso en el crecimiento del menor, un estudio prospectivo y de seguimiento en la vida adulta de pacientes tratados con estimulantes no reveló alteraciones en la talla adquirida (24). En este sentido se ha considerado incluso que el retraso en el crecimiento de algunos niños puede estar más relacionado con el propio TDAH.

En 1999, Greenhill (17) concluye en un trabajo que las variaciones en la adquisición de la talla presentan diferencias mínimas entre los sujetos tratados con estimulantes y los tratados con estrategias no farmacológicas. Sin embargo, en su estudio sí se observaron deficiencias de peso corporal, lo cual se correlaciona con la reducción o pérdida del apetito. Esto último concuerda con los hallazgos de Gittelman-Klein (15). Raramente se han observado alteraciones cognoscitivas con el uso de estos productos, y más infrecuente aún es la aparición de alteraciones afectivas o de episodios psicóticos. Algunos autores hacen referencia a la necesidad de estar atentos ante el denominado fenómeno de rebote, que consiste en un aumento de la excitabilidad, la irritabilidad, la inquietud y el insomnio, que puede darse al suspender el estimulante en forma brusca o al disminuir dosis altas administradas previamente. Zahn (51) señaló que estos datos podrían confundirse con un empeoramiento de los síntomas originales. Aunque las pruebas clínicas controladas no han demostrado convincentemente este problema, muchos clínicos reportan esta situación en su práctica diaria. En el caso de la pemolina, las circunstancias son diferentes dada la magnitud de los efectos colaterales reportados. Así, se menciona la presencia de movimientos coreoatetoides (36), insomnio agudo y hepatitis (25), así como deficiencia hepática que, aunque rara (hay 13 casos reportados desde 1975) y con un mayor riesgo para niños menores de 10 años,

no deja de ser una preocupación su aplicación clínica; de hecho, no se recomienda su uso como fármaco de primera elección (30). Salvo en el caso de la pemolina, en términos generales se considera que los efectos colaterales al uso de los estimulantes son de intensidad moderada y de corta duración. Sin embargo, un grupo de expertos, miembros de la Academia Norteamericana de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, publicó en 2002 (2) algunas guías o tácticas para manejar los efectos colaterales asociados a los estimulantes. Estos expertos aluden a la pérdida de apetito, los problemas para conciliar el sueño, los cambios de humor asociados con el efecto farmacológico y el fenómeno de rebote, entre otros. Asimismo, en todos los casos recomiendan cambios de dosis, de horarios de administración de los fármacos mismos de acuerdo con una estructura o algoritmo de tratamiento.

Iniciar el manejo del fármaco estimulante sólo con una dosis matutina puede ser un buen comienzo para evaluar la utilidad y los efectos colaterales del producto; otras decisiones dependerán de la gravedad y el curso de los síntomas blanco (41).

En todos los casos se deberá realizar un seguimiento clínico del niño, formal y planificado, con el apoyo de padres y maestros.

FÁRMACOS ESTIMULANTES, TDAH Y COMORBILIDAD

En el terreno clínico, en la mayoría de los casos es favorable la respuesta de los infantes a las manifestaciones de agresividad en el marco del TDAH (20). En cuanto a la opinión de que la respuesta a estos fármacos es deficiente o "paradójica" cuando el TDAH se asocia con trastornos de ansiedad (TA), se considera que ésta no puede ser extensiva a todos los casos (6, 11, 31, 34). Para niños con TDAH y trastorno depresivo (TD), la posibilidad de utilizar antidepresivos y estimulantes no está contraindicada; la evaluación clínica determinará qué tipo de fármaco es conveniente usar en primer término (31). El uso de estos productos en niños y adolescentes con retraso mental y TDAH reduce los síntomas blanco de este último trastorno (3).

En años recientes, los esfuerzos por realizar estudios con diseños doble ciego y controlados con placebo se han incrementado para dar respuesta a la controversial discusión sobre la inconveniencia de administrar estimulantes a niños con TDAH asociado con el trastorno de tics y la enfermedad de Gilles de la Tourette (9, 22). Según los reportes de los investigadores, los resultados son altamente satisfactorios pues no empeoran los tics, y algunos casos se han visto beneficiados con dosis bajas o mínimas,

complementadas con una observación constante y, sobre todo, con el conocimiento y apoyo de los padres del menor (30).

En el campo de la comorbilidad del TDAH y epilepsia, tampoco hay datos concluyentes de que esté contraindicada la utilización de estos fármacos, y no hay estudios que demuestren en forma sistemática la disminución del umbral convulsivo (23, 29).

A fin de aumentar la uniformidad de los tratamientos y mejorar los resultados clínicos, Pliszka (30, 31) convocó a un grupo de expertos a un panel donde se llegó a consensos que permitieron desarrollar algoritmos para el tratamiento del TDAH con y sin comorbilidad; la reunión se denominó "Proyecto Texas". En este trabajo se destacan las estrategias sistemáticas de intervención psicofarmacológica y también se considera importante tomar en cuenta otro tipo de intervenciones psicosociales. Un esfuerzo semejante a éste se desarrolló en nuestro país en julio de 2002, con el denominado "Consenso Morelos", donde un grupo de pediatras, paidopsiquiatras y neurólogos fijó las bases para establecer un algoritmo farmacológico para tratar el TDAH con y sin comorbilidad y unificar criterios de acuerdo a nuestra realidad nacional (8) y establecer qué otro tipo de fármacos pueden utilizarse de no ser eficaz el estimulante. En nuestro país sólo se cuenta con metilfenidato que sigue siendo el fármaco de elección, pero desde noviembre de 2002 se cuenta además de la liberación inmediata, con metilfenidato de liberación sostenida de tipo osmótico. Con el algoritmo propuesto por el "Consenso Morelos", se sistematiza el manejo racional del niño y del adolescente con TDAH en la práctica clínica.

CONCLUSIÓN

El manejo farmacológico con estimulantes es un proceso que se debe individualizar. Dado que desafortunadamente hay tendencias por desprestigiar estos productos, los expertos se han pronunciado sobre la necesidad de promover más investigación. En la medida que se disponga de más información, se podrá contar con más alternativas para mejorar la calidad de vida del niño con TDAH.

REFERENCIAS

1. ABIKOFF H, GITTELMAN R: Hyperactive children treated with stimulants: is cognitive training a useful adjunct? *Arch Gen Psychiatry*, 42:953-961, 1985.
2. AACAP OFFICIAL ACTION: Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children,

- adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(supl 2):26s-49s, 2002.
3. AMAN MG, KERN RA, Mc GHEE DE, ARNOLD LE: Fenfluramine and methylphenidate in children with mental retardation and ADHD: clinical and side effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32:851-859, 1993.
4. ARNOLD LE, ABIKOFF HB, CANTWELL DP, CONNERS CK: National Institute of Mental Health collaborative multimodal treatment study of children with ADAHD (the MTA). *Arch Gen Psychiatry*, 54:865-870, 1997.
5. BARKLEY RA, GRODZINSKY GM: Are test of frontal lobe functions useful in the diagnosis of attention deficit disorders? *Clin Neuropsychol*, 8:121-139, 1994.
6. BARKLEY RA, DU PAUL G, CONNOR D: Stimulants. En: Werry J, Aman M (eds). *Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents*. Plenum, 213-241, Nueva York, 1999.
7. BIRMAHER BB, GREENHILL L, COOPER T, FRIED J, MAMINSKY B: Sustained release methylphenidate: pharmacokinetic studies in ADDH males. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28:768-772, 1989.
8. BOLETÍN DE INFORMACION CLINICA. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, 13: 43-48 agosto, México, 2002.
9. CASTELLANOS X, GIEDD J, ELIA J: Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:589-596, 1997.
10. CHAN YP, SWANSON JM, SOLDIN SS, THIESEN JJ, MACLEOD SM: Methylphenidate hydrochloride given with or before breakfast, II: effects on plasma concentration of methylphenidate and ritalinic acid. *Pediatrics*, 72:56-59, 1983.
11. DIAMOND I, TANNOCK R, SCHACHAR R: Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:402-409, 1999.
12. ELIA J, BORCHERDING B, RAPOPORT J, KEYSOR C: Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true non-responders? *Psychiatry Res*, 36:141-155, 1991.
13. FITZPATRICK PA, KLORMAN F, BRUMAGHIN JT, BORGSTEDT AD: Effects of sustained-release and standard preparations of methylphenidate on attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:226-234, 1992.
14. GILLBERG C, MELANDER H, VON KNORRING A: Long term central stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 54:857-864, 1997.
15. GITTELMAN-KLEIN R, LANDA B, MATTES JA, KLEIN DF: Methylphenidate and growth in hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry*, 45:1127-1130, 1988.
16. GREENHILL L: Childhood attention deficit hyperactivity disorder: pharmacological treatments. En: Nathan PE, Gorman J (eds). *Treatments That Work*. Saunders, 42-64, Philadelphia, 1998.
17. GREENHILL L: MTA Cooperative Group: Chronic Stimulant Treatment Effects of Weight Acquisition Rates on ADHD Children. New Clinical Drug Evaluation Unit Program Conference Proceeding, 39:26-27, 1999.
18. HINSHAW S, HENKER B, WHALEN C, EHRARDY D, DUNNINGTON RE: Aggressive, prosocial and nonsocial behavior in hyperactive boys: dose effects of MPH in naturalistic settings. *J Consult Clin Psychol*, 57:636-643, 1989.
19. JACOBITZ D, SROUGE LA, STEWART M, LEFFERT N: Treatment of attentional and hyperactivity problems in children with sympathomimetic drugs: A comprehensive review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29:677-688, 1990.

20. KLEIN R, ABIKOFF H, KLASS E, GANALES D, SEESE L, POLLACK S: Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 54:1073-1080, 1997.
21. LAMBERT NM, HARTSOUGH CS: Prospective study of tobacco smoking and substance dependence among samples of ADHD and non-ADHD subjects. *J Learn Disabil*, 31:533-544, 1998.
22. LAW SF, SCHACHAR R: Do typical clinical dose of methylphenidate cause tics in children treated for attention deficit hyperactivity disorder? *J Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:944-951, 1999.
23. MANOR O, VAN DER MEERE J, JOSEPH A, SHALEV RS: Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: Is methylphenidate safe and affective? *J Pediatr*, 130:670-674, 1997.
24. MANUZZA S, KLEIN R, BONAGURA N, MALLOY P, GIAMPINO T, ADDLII K: Hiperactive boys almost grown up, V: replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*, 48:77-83, 1991.
25. NEHRA A, MULLICK F, ISHAK KG, ZIMMERMAN HJ: Pemoline-associated hepatic injury. *Gastroenterology*, 99:1517-1519, 1990.
26. PATRICK KS, MUELLER RA, GUALTIERI CT, BREESE GR: Pharmacokinetics and actions of methylphenidate. En: Meltzer HY (ed). *Psychopharmacology: A Third Generation of Progress*. Raven Press, 1387-1395, Nueva York, 1987.
27. PELHAM WE, GREENSLADE KE, VODDE-HAMILTON M: Relative efficacy of long-acting stimulants on children with attention deficit hyperactivity disorder. A comparison of standard methylphenidate, sustained-release methylphenidate, sustained-release dextroamphetamine and pemoline. *Pediatrics*, 86:226-237, 1990.
28. PEREL JM, GREENHILL LL, CURRAN S, FELDMAN B, PUIG-ANTICH J: Correlates of pharmacokinetics and attentional measures in methylphenidate treated hyperactive children. *Clin Pharmacol Ther*, 49:160-161, 1991.
29. PETTENBURGER K, GOESSIER R, VOELKL S: The use of methylphenidate in children with childhood absence epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder. *Epilepsia* (supl 40)2: 177-190, 1999.
30. PLISZKA SR, GREENHILL L, CRISMON L: The Texas children's medication algorithm project: report of the Texas expert consensus conference panel on medication treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder, part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:908-916, 2000.
31. PLISZKA SR, GREENHILL L, CRISMON L: The Texas children's medication algorithm project: report of the Texas expert consensus conference panel on medication treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder, part II: Tactics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:920-927, 2000.
32. RAPOPORT JL, BUCHSMAUM MS, WEINGARTNER H, ZAHN P, LUDLOW C: Dextroamphetamine: cognitive and behavioral effects in normal and hiperactive boys and normal men. *Arch Gen Psychiatry*, 37:933-943, 1980.
33. RAPPOORT MD, STONER G, DU PAUL GJ, KELLY KL, TUCKER SB: Attention deficit disorder and methylphenidate: a multilevel analysis of dose-response effects on children's impulsivity across settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27:60-69, 1988.
34. RICHTERS J, ARNOLD L, ABIKOFF H: The National Institute of Mental Health Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with Attention-Deficit Hiperactivity Disorder (MTA) I: background and rationale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34:987-1000, 1995.
35. SAFFER DJ, ALLEN RP: Absence of tolerance to the behavioral effects of methylphenidate in hyperactive and inattentive children. *J Pediatr*, 115:1003-1008, 1989.
36. SALLE FR, STILLER RL, PEREL JM: Pemoline-induced abnormal involuntary movements. *J Clin Psychopharmacol*, 9:125-129, 1989.
37. SALLE FR, STILLER RL, PEREL JM: Pharmacodynamics of pemoline in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:244-251, 1992.
38. SATTERFIELD JH, CANTWELL DP, SATTERFIELD BT: Multimodality treatment: a one-year follow-up of 84 hiperactive boys. *Arch Gen Psychiatry*, 36:965-974, 1979.
39. SPENCER T, BIEDERMAN J, WILENS T, HARDING M, O'DONELL D: Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:409-432, 1996.
40. SPRAGUE RL, SLEATOR EK: Methylphenidate in hyperkinetic children: differences in dose effects on learning and social behavior. *Science*, 198:1274-1276, 1977.
41. STEIN MA, BLONDIS TA, SCHNITZLER ER: Methylphenidate dosing: twice daily versus three times daily. *Pediatrics*, 98:748-756, 1996.
42. SWANSON J: Effect of stimulant medication on hyperactive children: a review of reviews. *Except Child*, 60:154-162, 1993.
43. SWANSON J, WIGAL S, GREENHILL L: Analog classroom assessment of Aderall in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37:1-8, 1998.
44. SWANSON J, GUPTA S, GUINTA D: Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther*, 66:295-305, 1999.
45. SWANSON J, VOLKOW N: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of stimulants in AD/HD. En: Solanto M, Castellanos X (eds). *The Neuropharmacology of Psychostimulants Drugs: Implications for AD/HD*. Oxford University Press, 101-125, Nueva York, 2000.
46. TANNOCK R, SCHACHAR R, LOGAN GD: Methylphenidate and cognitive flexibility: dissociated dose effects in hiperactive children. *J Abnorm Child Psychol*, 23:235-267, 1995.
47. VOLKOW N, DING J, FOWLER G: Is methylphenidate like cocaine? *Arch Gen Psychiatry*, 52:456-464, 1995.
48. VOLKOW N, WANG G, FOWLER G: Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*, 155:1325-1331, 1998.
49. WOLRAICH M, GREENHILL L, ABIKOFF H: Randomized controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 108:833-892, 2001.
50. YOUNG ES, PERROS P, PRICE GW, SADLER T: Acute challenge ERP as a prognostic of stimulant therapy outcome in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 37:25-33, 1995.
51. ZAHN TP, RAPOPORT JL, THOMPSON CL: Autonomic and behavioral effects of dextroamphetamine and placebo in normal and hiperactive prepubertal boys. *J Abnorm Child Psychol*, 8:145-160, 1980.
52. ZAMETKIN AJ, LINNOILA M, KAROUM F, SALLE R: Pemoline and urinary excretion of catecholamines and indolamines in children with attention deficit disorder. *Am J Psychiatry*, 143:359-362, 1986.