

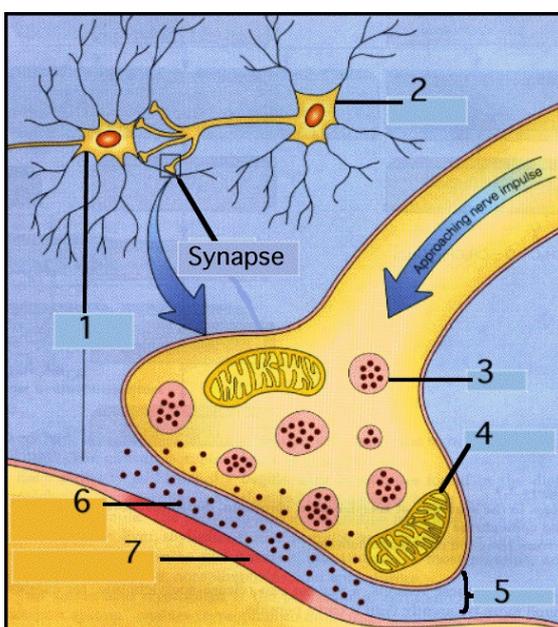
Fármacos estimulantes

El término “**estimulante**” hace referencia a que el fármaco eleva el nivel de alerta y de actividad del Sistema Nervioso Central, debido a su similar estructura y acción que las catecolaminas, como la dopamina o la noradrenalina.

Metilfenidato (MPH)

El MPH es un fármaco **seguro y bien tolerado**, que se prescribe a niños y adolescentes con TDAH con gran efectividad desde hace **más de 60 años**. Muchísimos ensayos clínicos randomizados, a gran escala, a largo plazo, muestran la efectividad a corto y a largo plazo del MPH. **Los estimulantes figuran entre los fármacos más estudiados en niños y adolescentes con alteración en el comportamiento, con más de 200 estudios publicados en los últimos 50 años.** La medicación es más efectiva cuando se asocia a una intervención psicosocial. Los padres y el médico deben tomar una decisión informada sobre el riesgo y el beneficio de iniciar un tratamiento farmacológico. Actualmente **el beneficio del tratamiento estimulante en los niños y adolescentes con TDAH es muy superior al riesgo. No tratar el TDAH puede desembocar en fracaso escolar, abuso de tóxicos, accidentes de tráfico y problemas con la ley, entre otras consecuencias negativas.**

Mecanismo de acción



Para entender el mecanismo de acción del MPH es necesario tener conocimientos básicos sobre fisiología cerebral. Las **neuronas** son las células principales en el cerebro. Las neuronas no están unidas, sino que se comunican entre ellas por medio de los **neurotransmisores**, como dopamina, serotonina o noradrenalina. Los neurotransmisores pasan desde una neurona (presináptica) a la **sinapsis**, que es el espacio entre dos neuronas, y de ahí a la siguiente neurona (postsináptica). Los neurotransmisores se acumulan en vesículas, que se rompen cuando los neurotransmisores van a pasar a la sinapsis. Desde la sinapsis se une a su receptor

en la neurona postsináptica ejerciendo su efecto (específico para cada neurotransmisor). Una vez que actúa allí, vuelve a la neurona presináptica (**recaptación**) por medio del transportador.

El MPH bloquea el transportador de dopamina (DAT) presináptico. Esto impide la recaptación de Dopamina (DA) a la neurona presináptica, y **aumentando así la concentración de DA sobre todo, y también de Noradrenalina (NA), en la sinapsis neuronal, en todo el cerebro.** Además posee una actividad postsináptica agonista directa, lo que provoca la salida de DA, y en menor grado también de NA, a la sinapsis, e impide el almacenamiento de estos neurotransmisores en sus vesículas.

El MPH es un **derivado anfetamínico** (tienen una estructura química similar a la anfetamina), a diferencia de las anfetaminas de abuso, el MPH ejerce su acción de manera más **lenta y gradual, sin producir el efecto de “subida” o recompensa** de ésta.

Farmacocinética: absorción, vida media y eliminación

El MPH cuando se administra por vía oral, debido a que es lipofílico, rápidamente se absorbe por la vía gastrointestinal y cruza la barrera hematoencefálica (pasa al cerebro). Se metaboliza en el hígado, al metabolito inactivo ácido ritalínico, y se elimina totalmente en 12-24 horas, sin aparecer en la orina.

Interacciones farmacológicas

Los estimulantes en general reducen el metabolismo (es decir, elevan el nivel plasmático) de antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos, y de otros fármacos como warfarina, primidona, fenobarbital, fenitoina, o fenilbutazona. Es decir, si se administran conjuntamente, se elevan los niveles plasmáticos de estos fármacos. Además disminuyen el efecto de muchos antihipertensivos. También el MPH y el resto de los estimulantes pueden tener efecto sinérgico con otros simpaticomiméticos. Por ejemplo, con los Inhibidores de la Mono-Amino-Oxidasa (IMAO): nunca deben administrarse conjuntamente, y se debe esperar al menos dos semanas tras suspender el IMAO para comenzar el tratamiento con MPH. Ninguno de estos fármacos se utiliza con frecuencia en niños y adolescentes.

Asimismo, pueden tener efecto sinérgico con los **descongestionantes** (fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina), también con efecto simpaticomimético, que se utilizan para el control sintomático de gripe y resfriado, y se adquieren sin receta.

Efectividad clínica

El MPH mejora los tres grupos de síntomas cardinales del TDAH en alrededor del 70-90 % de los pacientes. Además también **mejora otros síntomas** que con frecuencia se asocian al TDAH como la oposicionalidad, la agresividad impulsiva, la motivación, la capacidad de aprendizaje y

el control inhibitorio. Con todo, consigue una mejoría en la interacción social y el rendimiento académico del niño.

El efecto clínico del MPH es **dosis-dependiente**. Sin embargo, no se ha observado una correlación entre el efecto terapéutico y los niveles sanguíneos de MPH.

La mayoría de guías clínicas recomiendan iniciar el tratamiento a partir de los **6 años**. El estudio PATS, que incluyó a niños entre 3 y 5 años de edad con TDAH, concluyó que el MPH es efectivo también en niños pre-escolares, pero con un tamaño de efecto menor y produciendo algo más de efectos secundarios, sobre todo labilidad emocional e irritabilidad. Por eso en niños pre-escolares es preferible comenzar con la intervención psicosocial y, sólo en caso de falta de respuesta o respuesta parcial, empezar con la medicación.

Efectos adversos

Al comenzar el tratamiento hasta el **80%** de pacientes presentan efectos secundarios, que generalmente son **leves y pasajeros**. Los efectos adversos más frecuentes son dos: **disminución de apetito e insomnio de conciliación**. Otros efectos secundarios frecuentes son: efecto rebote, dolor de cabeza, molestias digestivas (dolor abdominal, náuseas, vómitos), síntomas cardiovasculares (taquicardia, aumento de la tensión arterial), ansiedad (o “nerviosismo”), aparición o empeoramiento de los tics (sobre todo en niños con Trastorno por tics o vulnerabilidad biológica a presentar tics) o aumento de la irritabilidad.

Los efectos secundarios aparecen al inicio del tratamiento y con los aumentos de dosis porque son **dosis-dependientes**. Por eso, para disminuir el riesgo de aparición de efectos secundarios se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas, e ir aumentando la dosis lentamente, cada 4-7 días. Si el efecto secundario es marcado o persistente, primero se debe disminuir la dosis y si esta medida resulta inefectiva, se debe suspender el tratamiento. La mayoría de las veces no es necesario suspender el tratamiento. Los efectos secundarios a penas difieren según la forma galénica del MPH.

A continuación se detalla el manejo de los efectos secundarios más frecuentes o de los más graves.

Disminución del apetito

La mayoría de los pacientes presenta, disminución del apetito al iniciar el tratamiento con MPH, lo que puede provocar pérdida de peso o falta de la ganancia ponderal correspondiente para su etapa del desarrollo. Como he mencionado anteriormente, esto suele ser transitorio y leve. Para compensar este efecto secundario es útil **reforzar la ingesta en los momentos del día con menores concentraciones de MPH**. Por ejemplo con el MPH de liberación prolongada-OROS: desayuno y cena, e incluso animar al niño a realizar una re-cena. En ocasiones también es útil indicar **batidos energéticos** para complementar la dieta. No es necesario añadir suplementos vitamínicos (en Europa occidental la hipovitaminosis en niños es infrecuente). Al menos inicialmente se deben evitar los “estimulantes del apetito”, ya que suelen contener antihistamínicos o derivados de neurolépticos que pueden provocar efectos secundarios.

Algún estudio ha sugerido que el tratamiento con MPH reduce la velocidad de crecimiento. Algunos expertos sugieren que el TDAH en ocasiones se asocia a un **retraso constitucional del crecimiento, independiente del tratamiento con estimulantes**, que se normaliza al final de la adolescencia. Según la mayoría de estudios de pacientes con tratamiento con MPH, algunos pacientes crecen más lentamente, pero **la talla final, aunque se alcance algo más tarde, es igual a la de niños sanos, y a la de niños con TDAH que no toman MPH**. A largo plazo los pacientes alcanzan los percentiles de peso y talla en los que se encontraban antes del tratamiento. Además, incluso los pocos estudios que observan diferencias en la talla final, son de en torno a 1-2 cm (poco relevante). De todas formas, estos estudios hacen referencia a resultados poblacionales, y en la práctica clínica diaria, **cada paciente ha de recibir una valoración individualizada**. Es indispensable monitorizar el peso y la talla del paciente periódicamente a lo largo del tratamiento, y ante la sospecha de una reducción en la velocidad de crecimiento remitirlos a su pediatra.

Insomnio de conciliación

El MPH puede dificultar el inicio del sueño, y puede alterar la arquitectura del sueño. Para compensar este efecto secundario, que generalmente es leve y transitorio, se puede **suspender la siesta, y retrasar un poco la hora de acostarse** (siempre que el niño duerma por la noche un número suficiente de horas). También se puede indicar un **antihistamínico** como difenhidramina o hidroxicina. Si el insomnio es persistente o marcado, puede ser necesario añadir una **benzodiacepina** como clorazepato dipotásico o clonazepam, o un **hipnótico** como zolpidem o zopiclona (sobre todo en adolescentes, porque los hipnóticos deben usarse con precaución en niños pequeños porque pueden causar alucinaciones transitorias). Los antipsicóticos no están indicados para combatir el insomnio si el paciente no los requiere por otro motivo.

Efecto rebote

Llamamos efecto rebote al empeoramiento brusco de los síntomas de TDAH que ocurre cuando se acaba el efecto del fármaco (por ejemplo, en el caso del MPH de liberación inmediata, a las 3-5 horas de la última toma). Es más frecuente con los estimulantes de vida media corta, que con los de vida media más larga. El manejo de este efecto secundario consiste en: **re-distribuir las dosis** a lo largo del día para evitar bruscas subidas y bajadas en el nivel plasmático de MPH, **aumentar la dosis total** añadiendo una toma (generalmente una dosis baja) al volver colegio (4 o 5 de la tarde), o **cambiar a MPH de liberación prolongada** que presenta un menor riesgo de efecto rebote.

Síntomas cardiovasculares

El MPH puede provocar efectos secundarios cardiovasculares como aumento de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca, generalmente leve y sin repercusión clínica. Por eso, antes

de iniciar este tratamiento es imprescindible valorar los antecedentes cardiovasculares personales y es conveniente preguntar si tiene antecedentes familiares. Sólo en pacientes con antecedentes cardiovasculares (personales o familiares) es conveniente realizar un electrocardiograma (ECG) al inicio del tratamiento y con la evolución. Si el niño no tiene antecedentes cardiovasculares, el ECG no es necesario. Además, en niños con cardiopatías el MPH no está contraindicado, pero sí debe utilizarse con precaución.

Durante el tratamiento con MPH siempre es conveniente monitorizar periódicamente la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Si después de iniciar el tratamiento el niño comienza a presentar síntomas cardiovasculares (desmayos, taquicardias, hipertensión arterial, dolor en el pecho) en reposo o durante el ejercicio, debe ser valorado por su pediatra. Los síntomas cardiovasculares deben de ser especialmente monitorizados en niños y adolescentes que practiquen ejercicio físico intenso, ya que éste aumenta el riesgo de problemas cardiacos (no por el tratamiento estimulante, sino por la exigencia física del deporte intenso).

Muerte súbita

En el 2005 surgió una alarma en Estados Unidos en torno a la posibilidad de que el MPH aumentara el riesgo de muerte súbita. La FDA (*Food and Drug Administration*) de EE.UU. reportó 11 casos de muerte súbita en niños en tratamiento con MPH desde 1992 hasta febrero de 2005. En este tiempo millones de niños y adolescentes habían sido tratados con MPH. La tasa de muerte súbita en niños en tratamiento con MPH era menor de 1 caso por millón, que es mucho menor que la tasa de muerte súbita en la población pediátrica general, estimada en: 1 en 200.000 a 1 en 400.000 niños y adolescentes. Es decir, el riesgo de muerte súbita en niños en tratamiento farmacológico para el TDAH es igual o menor que en la población pediátrica general, lo que permite concluir que la medicación no aumenta el riesgo de muerte súbita.

Tipos de MPH

En España están disponibles tres formas galénicas de MPH:

1. comprimidos de **liberación inmediata** (Rubifén®),
2. cápsulas de **liberación prolongada por sistema osmótico** (OROS) (Concerta®),
3. cápsulas de **liberación intermedia** (Medikinet®).

1. El **MPH de liberación inmediata (Rubifén®)** fue el primer MPH disponible en el mercado, por lo que inicialmente era el más utilizado en niños y adolescentes con TDAH. Su vida media es entorno a **4 horas**. Su efecto clínico se empieza a notar a los 30 - 60 minutos de la toma, es máximo a las 2 horas, y se acaba entre 4 y 6 horas después. Por eso, para cubrir la parte del día que el paciente está despierto y debe estar atento, la dosis total se debe repartir en **tres tomas** (desayuno, comida y merienda), lo que supone un gran inconveniente para el niño, que

con frecuencia se olvida de alguna toma, percibe cambios en su atención 3 veces al día, y como en el colegio le toca al menos 1 toma corre el riesgo que se metan con él. En la práctica clínica en ocasiones sólo se indican dos tomas para facilitar la adherencia, lo que con frecuencia supone que el niño lleve una dosis menor de la que necesita. Su principal ventaja es que permite ajustar la dosis “al milímetro” ya que se venden comprimidos de Rubifen de 5, 10 y 20 mg, y además se pueden partir. Además permite iniciar el tratamiento con dosis más bajas (útil para los niños más pequeños). El principal problema con el Rubifen es una difícil adherencia terapéutica.

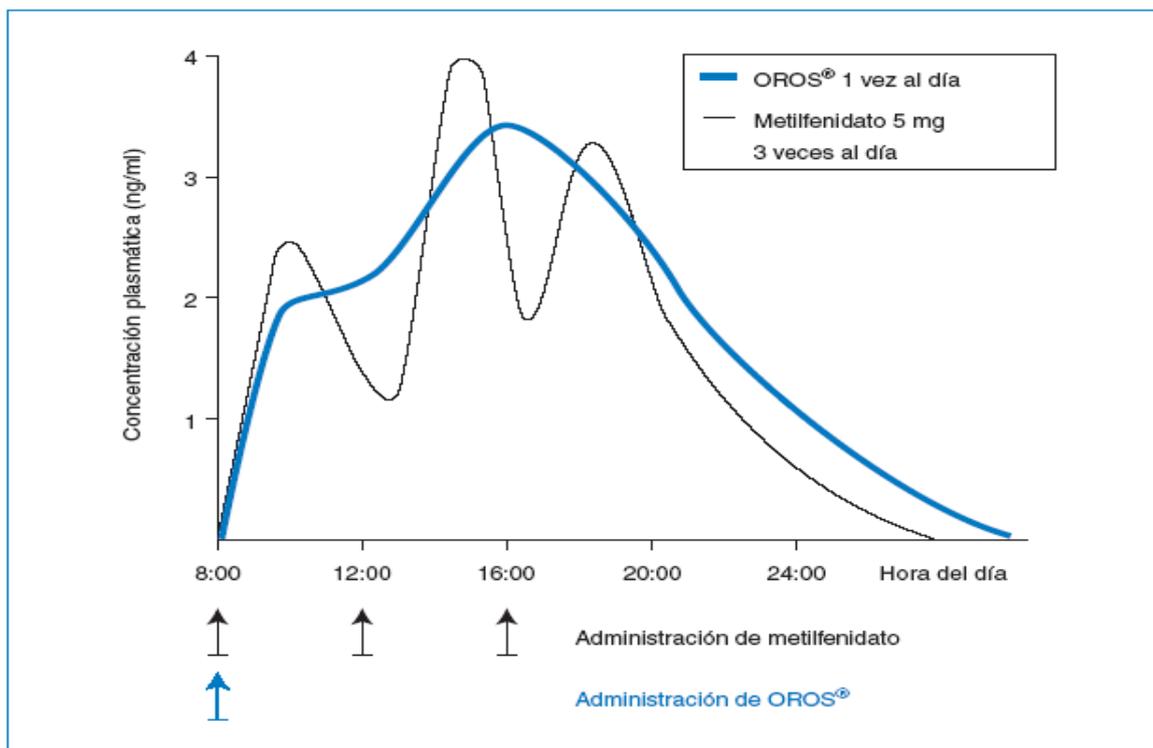
Es frecuente que el MPH de liberación inmediata se utilice para ajustar la dosis de otras formas de MPH (de liberación prolongada o prolongada-OROS): por la tarde para prolongar su efecto cuando el niño tiene que hacer los deberes a última hora de la tarde, o por la mañana para acelerar el inicio de su acción para la clase de primera hora de la mañana.

2. El **MPH de liberación prolongada-OROS** (*osmotic-release oral system*) (Concerta®). Está disponible en España desde 2004. Se trata de una cápsula recubierta de MPH de liberación inmediata (en torno al 22% de la dosis total) y rellena de MPH que se libera lentamente a lo largo de aproximadamente **12 horas**. Sólo se realiza una toma en el desayuno. Debido a esta lenta liberación el pico plasmático no se alcanza tan rápido ni es tan elevado, comparado con el MPH de liberación inmediata, lo que disminuye el riesgo de efecto rebote.

En España la presentación es en cápsulas de 18, 27 (de reciente comercialización), 36 y 54 mg. Se recomienda iniciar el tratamiento con 18 mg/día o 27 mg/día (según el peso del paciente), y aumentar la dosis cada 4-7 días, según la respuesta clínica y la tolerancia. Según la mayoría de guías clínicas, la dosis máxima recomendable es 72 mg/día, aunque muchas veces son necesarias, efectivas y seguras, dosis superiores (sobre todo en niños de más de 60 kg de peso).

La cápsula debe tragarse entera, y nunca debe partirse, machacarse ni disolverse en agua, porque esto inutilizaría el sistema de liberación osmótica y se liberaría la dosis total inmediatamente.

Otra ventaja sobre el MPH de liberación inmediata es que, dado su efecto gradual y progresivo, el riesgo de abuso en caso de consumir dosis por encima de las prescritas es menor.



La dosis de metilfenidato OROS dura unas 12 horas (línea azul), lo que equivale a tres tomas de metilfenidato de liberación inmediata, que dura unas 4 horas (la línea negra).

3. **MPH cápsulas de liberación intermedia (Medikinet®).** Disponible en España desde 2007. Se trata de cápsulas de liberación prolongada, rellenas con 2 tipos de gránulos, 50% de liberación inmediata y 50% de liberación prolongada, con un efecto clínico que dura en torno a **8 horas**. Tiene dos ventajas sobre MPH de liberación prolongada OROS: la cápsula se puede abrir y espolvorear el contenido en un poco de yogur o en mermelada (útil para los niños que no pueden tragar cápsulas), y la menor incidencia de insomnio de conciliación, dado que su efecto acaba antes que MPH de liberación prolongada.

Se presenta en cápsulas de 10, 20, 30 y 40 mg y debe prescribirse una toma diaria por la mañana. En ocasiones, dado su efecto terapéutico de intermedia duración, se indican dos tomas al día, distanciadas unas cinco horas, porque la primera toma no alcanza a durar hasta que el niño vuelve del colegio, cuando tiene que hacer la tarea y estudiar.

Posología

Según la Guía NICE (2008), la dosis efectiva de MPH es entre **1,1 y 2,1 mg/kg/día**. Sin embargo, éste no es un criterio rígido, y la dosis se debe aumentar o disminuir según la efectividad clínica y la tolerancia. Es conveniente comenzar con dosis bajas e ir aumentando lentamente, utilizar la **dosis mínima efectiva**. **El paciente debe tomar el fármaco todos los días, incluyendo los fines de semana o vacaciones escolares.**