

ENFOQUE TERAPÉUTICO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

MILDRED T. ROJAS, FERNANDO MULAS, RUBÉN GANDÍA, PEDRO ORTIZ

Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP), Valencia, España

Resumen El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno del neurodesarrollo más prevalente y frecuente en las consultas de neuropediatría, psiquiatría y psicología infantiles. La mayor sensibilización ante esta condición, la información y sobre todo la aceptación socio cultural, ha provocado que se diagnostique más precozmente, implicando ello un tratamiento más oportuno y eficaz. El individualizar cada caso mediante herramientas sistemáticas como los estudios neuropsicológicos y su correlación neuro-anatómica y neurobioquímica, relacionados con el TDAH, junto con los algoritmos que analizan las funciones ejecutivas, es primordial para indicar el tratamiento farmacológico óptimo, unido a la aplicación de las terapias no farmacológicas apropiadas. El tratamiento multimodal, con intervención cognitivo conductual y tratamiento farmacológico, es el enfoque terapéutico más efectivo.

Palabras clave: trastorno por déficit de atención e hiperactividad, funciones ejecutivas, terapias farmacológicas, terapias neuropsicológicas

Abstract *Therapeutic approach to attention deficit hyperactivity disorder.* Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most prevalent and frequent neurodevelopmental disorder in neuropediatrics, child psychiatry and child psychology consultations. The greater awareness of this condition, the information and, above all, the socio-cultural acceptance, has led to an earlier diagnosis, leading to more timely and effective treatment. Individualizing each case through systematic tools such as neuropsychological studies and their neuroanatomical and neurobiochemical correlation, related to ADHD, together with algorithms that analyze executive functions, is essential to indicate the optimal pharmacological treatment, together with the application of appropriate non-pharmacological therapies. Multimodal treatment, with cognitive behavioral intervention and pharmacological treatment, is the most effective therapeutic approach.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, executive functions, pharmacological therapies, neuropsychological therapies

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes en la infancia. El diagnóstico es clínico y se basa en los síntomas persistentes caracterizados principalmente por falta de atención y/o hiperactividad-impulsividad que impactan en el funcionamiento y desarrollo académico, conductual y emocional.

A nivel mundial, se estima que la prevalencia es entre el 2% y el 7% entre los niños menores de 18 años¹⁻⁴. Numerosos estudios han demostrado el origen genético

y multifactorial con un sustrato neurobiológico que afecta principalmente al lóbulo frontal⁵.

Debido a una gran cantidad de resultados desfavorables que incluyen comorbilidades psiquiátricas y problemas escolares, el tratamiento temprano y efectivo del TDAH es esencial³. Las diversas opciones de terapia deben adaptarse con mayor precisión a las necesidades y síntomas específicos del paciente².

TDAH, aspectos biológicos, neuropsicológicos y tratamiento

Anatómicos y bioquímicos

El TDAH es reflejo de una disfunción del proceso de maduración del lóbulo prefrontal y de su relación con estructuras subcorticales

Dirección postal: Fernando Mulas, Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP), Calle Artes Gráficas 23, bajo, 46010 Valencia, España

e-mail: fernando.mulas@invanep.com

La disfunción frontal del TDAH (cíngulo) puede ser secundaria a un déficit precoz y anormalmente temprano en las áreas temporales (límbicas). El sistema atencional se divide en dos grandes sistemas: circuito anterior atencional (CAA) y circuito atencional posterior (CAP).

El CAA lo conforman estructuras como el sistema límbico y las áreas frontales y prefrontales. El CAP lo constituyen las áreas sensoriales del lóbulo parietal, el tálamo óptico y el tronco cerebral.

Las bases bioquímicas están conformadas por el sistema de las catecolaminas. La dopamina domina en áreas anteriores y la noradrenalina en las posteriores⁶.

Genéticos

El TDAH muestra una alta heredabilidad en estudios genéticos familiares^{1,7}.

La heredabilidad formal del TDAH es de alrededor del 80%. Sin embargo, estudios recientes estiman la proporción de heredabilidad basada en variantes de un solo nucleótido (SNP) en un 22%⁸.

Existe una base genética específica para el TDAH, que no solo aumenta el riesgo del trastorno, sino también el riesgo de otras condiciones psiquiátricas. Los hallazgos genéticos muestran que el TDAH es más que un simple "trastorno catecolaminérgico". Se han detectado los primeros loci significativos en el genoma completo en el TDAH y la fuerte concordancia encontrada apoya que el diagnóstico clínico del TDAH es una expresión extrema de los rasgos hereditarios continuos^{7,8}. Últimos estudios asocian el acortamiento en los telómeros con factores ambientales y su vinculación con síntomas del TDAH en edad preescolar¹.

Neurofisiológicos

Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) no tiene valor diagnóstico, pero aporta información del funcionamiento eléctrico cerebral y tiene utilidad para descartar paroxismos que se han descrito en niños con TDAH, que en algunas series llegan al 15 al 20% de los casos, sin dejar de mencionar las anomalías que pueden encontrarse en los trastornos del sueño presentes en casi el 50% de los niños con TDAH. Cuando hay paroxismos epilépticos frecuentes, nos parece más prudente optar por un fármaco de acción no psicoestimulante⁶.

Cociente Theta/Beta en el electroencefalograma cuantificado del TDAH

Se basa en la cuantificación de la actividad theta/beta del EEG. El cociente Theta/Beta (T/B) está aumentado en el TDAH primario, no observándose alteraciones en el

TDAH secundario. Se ha relacionado el cociente T/B con el pronóstico más que con el diagnóstico, aunque por el momento sin evidencias concluyentes. Se han descrito los valores de T/B elevados en el 25-40% de los pacientes con TDAH. Constituye una variable del EEG característica del trastorno primario con una precisión global del 89%⁹.

Potenciales evocados y estudio de la onda P300 - potenciales evocados cognitivos

Es la prueba neurofisiológica más relacionada con el TDAH. Se trata de una onda positiva de aparición en torno a los 300 ms tras el inicio de un estímulo diana y que tiene una expresión en el área central de la línea media región (Cz).

Diversos estudios han puesto de manifiesto una diferente distribución topográfica de la onda P300 en los niños con TDAH con respecto a un grupo control de la misma edad, dada por un alargamiento en la latencia de aparición del componente P300 y una disminución de la amplitud máxima de dicha onda¹⁰. Es una técnica útil para objetivar los correlatos neurofisiológicos basales y también en el seguimiento evolutivo para analizar los cambios posteriores a la intervención terapéutica e identificar perfiles clínicos de pacientes respondedores a la medicación. Se ha demostrado igualmente el correlato entre el componente P300 y distintas medidas de funcionamiento ejecutivo en niños con TDAH¹⁰.

Evaluaciones neuropsicológicas

Se realizan para perfilar mejor el diagnóstico y para una mayor cualificada intervención y seguimiento futuro del niño con TDAH, mediante la evaluación del funcionamiento cerebral superior que regula las funciones ejecutivas para el correcto aprendizaje.

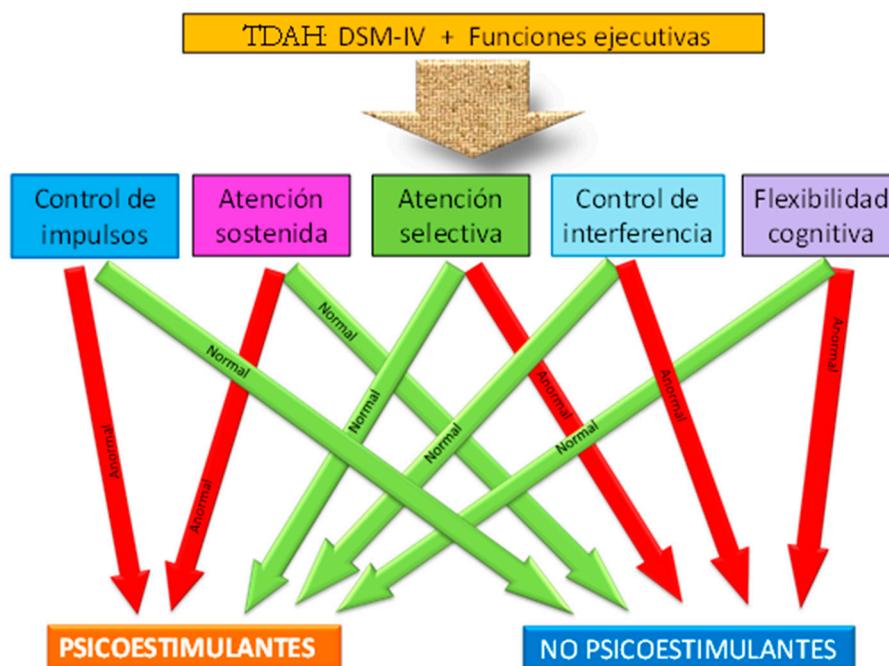
Las funciones ejecutivas se pueden evaluar mediante pruebas neuropsicológicas específicas que determinarán la afectación y orientarán al posible sustrato antanofisiológico afectado que puedan ayudar a decidir la elección del fármaco⁶ (Fig. 1) y la terapia cognitivo conductual más apropiada.

Subtipos clínicos neuropsicológicos y tratamiento

El subtipo con predominio de déficit de atención, implica disfunción anterior del lóbulo frontal (circuito anterior), donde predomina el neurotransmisor dopamina, condicionando a una alteración de la atención sostenida (AS). La alteración de este circuito podría beneficiarse de medicamentos psicoestimulantes como el metilfenidato (MTF).

El subtipo con predominio de hiperactividad-impulsividad se corresponde con una disfunción del hemisferio

Fig. 1.— Algoritmo de las funciones ejecutivas para la elección farmacológica



derecho posterior condicionando un escaso control de espera de impulsos y de interferencia, con alteración principalmente de la atención selectiva, donde destaca el sistema noradrenérgico posterior y esto implicaría la conveniencia de la utilización de fármacos no psicostimulantes que actúen sobre la vía noradrenérgica⁶.

Enfoque terapéutico

Criterios de elección

La elección del tratamiento dependerá de varios factores como lo son un diagnóstico preciso, donde se determine: anamnesis, edad del paciente, evaluación física, nivel cognitivo, comorbilidades, enfermedades asociadas, aspectos socioeconómicos, familiares, ambientales y culturales, subtipo clínico, cuestionario DSM5, subtipo neuropsicológico y estudios neurofisiológicos precedentes.

El tratamiento más recomendado es una terapia multimodal, que comprende la intervención cognitivo conductual, psicopedagógica, psicológica y el tratamiento farmacológico^{2, 11}.

Terapia farmacológica

El tratamiento del TDAH se basa principalmente en la utilización de dos tipos de fármacos: estimulantes, como el metilfenidato y la lisdexanfetamina, y/o los

no estimulantes, como la atomoxetina, clonidina y la guanfacina¹².

El inicio de la terapia farmacológica, combinando con la psicoeducación dependerá siempre de algunos factores como la intensidad de los síntomas y su repercusión en el hogar y en el área escolar y la presencia o no de comorbilidades.

Generalmente el subtipo combinado o en el que predomina la hiperactividad con comorbilidades como trastornos conductuales-disruptivos, dificultades en el aprendizaje con muy bajo rendimiento académico, son los que generalmente demandan una terapia más acelerada donde la farmacoterapia es inminente y solicitada por padres, cuidadores, maestros y terapeutas.

Los investigadores médicos han reconocido el TDAH desde 1902, y se descubrió por primera vez que respondía a los estimulantes en 1936. Desde entonces se utiliza la terapia farmacológica^{13, 14}.

Tomar la decisión terapéutica más acertada requiere de orden y sistematización. La utilización de algoritmos basados en las funciones ejecutivas facilita la elección del fármaco (Fig. 1).

Estimulantes

Los estimulantes o simpaticomiméticos, elevan el nivel de alerta y actividad del sistema nervioso central y tienen una estructura y acción similar a las catecolaminas: dopamina o noradrenalina. De elección son utilizados el metilfenidato (MTF) y los compuestos de anfetaminas.

Los estimulantes bloquean el transportador y así la recaptación de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) y, también, aumentan la liberación de NA y DA al espacio intersináptico. La anfetamina inhibe la recaptación, estimula la liberación, impide el almacenamiento en las vesículas de DA y NA, y revierte la dirección de acción del transportador, sacando activamente DA (y NA) a la sinapsis¹⁵.

Metilfenidato (MTF)

Derivado de piperidina con acción dopaminérgica. Se absorbe en el tracto gastrointestinal, se acelera con los alimentos, pobre unión a proteínas, metabolismo rápido, vida media corta. Dosis: 0.3 a 1 mg/kg/día. Se elimina por orina¹². Elevan la DA en la corteza prefrontal que media los efectos terapéuticos beneficiosos sobre atención y memoria. El 60-75% de los casos de TDAH responden favorablemente al tratamiento con MTF, además de mejorar las características principales: hiperactividad, inatención e impulsividad, también mejora la función social y cognitiva, y la agresividad^{15, 16}.

Hay dos presentaciones de acción inmediata (AI) y prolongada (AP). Los primeros han sido el estándar de oro desde 1956, alcanza acción cerca de dos horas, vida media de 3 horas. Las presentaciones AP duran hasta 14 horas. Hay dos formas de AP, el sistema osmótico OROS, la dosis matutina dura hasta 12 horas. La otra es SODA, combinación de partículas de liberación inmediata y lenta, dura de 8 a 10 horas.

Las formulaciones de liberación prolongada (AP) evitan el efecto rebote y pueden producir menos sensación de tristeza, al no tener un pico plasmático tan elevado¹⁵.

Otras presentaciones (MTF) son:

Tabletas masticables, utilizadas desde el 2002, formulación de absorción fácil, pico máximo de 1 a 2 horas, comprimidos con sabor.

Parche o sistema transdérmico utilizado desde el año 2006 es único, con suministro continuo por difusión. Tiene limitaciones y complicaciones como el retiro del adhesivo, dermatitis y suministro inconsistente de metilfenidato a la circulación.

Solución de suspensión-polvo, utilizado desde 2012 consiste en 20% de AI y 80% de AP, se reconstituye en agua, solución oral que se suministra cuando no toleran tabletas o cápsulas.

Perlas de liberación multicapa, utilizadas desde el 2015, liberación en múltiples capas en una cápsula de gelatina dura, con 37% de perlas de AI y 63% de AP.

Tabletas para desintegración oral, utilizadas desde 2017, se colocan sobre la lengua con rápida absorción¹².

Anfetaminas

Dextroanfetaminas y derivados: bloquean el transporte vesicular de dopamina y norepinefrina, también tienen acción sobre la serotonina.

Lisdexanfetamina

Es una forma de dextroanfetamina conjugada con el aminoácido lisina, un pro-fármaco de dextroanfetamina que es inactivo fuera del cuerpo humano. Tras ser administrada, se absorbe a la sangre y por acción de las enzimas en la pared del eritrocito se separa la dexanfetamina de la lisina, activándose la medicación¹⁵. La duración de la acción es hasta 9 horas, no está aprobada en menores de 6 años¹².

Los efectos adversos de los psicoestimulantes más frecuentes son: insomnio de conciliación, disminución del apetito, cefaleas y nerviosismo¹⁵.

Otros psicoestimulantes son modafilino y pemolide¹⁷.

No estimulantes

Los principales fármacos son la atomoxetina, guanfacina y la clonidina.

La atomoxetina inhibe la recaptación de noradrenalina presináptica en la corteza prefrontal y ganglios basales^{16, 18}.

La dosis inicial es de 0.5 mg/kg/día y en una semana la dosis terapéutica recomendada es de 1.2 mg/kg/día. Se absorbe bien tras su administración por vía oral, se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 2d6, y se excreta en la orina. Su vida media plasmática es de unas 4 horas en metabolizadores rápidos, y de 19 horas en metabolizadores lentos (7% de los caucásicos/blancos y el 2% de los afroamericanos). Las medicaciones que inhiben el P450 2d6 como fluoxetina, paroxetina y quinidina, elevan los niveles de atomoxetina (ATX)¹⁵.

De efecto lento, homogéneo y duradero, disminuye la ansiedad y no exacerba los tics. Es la mejor elección si hay rigidez cognitiva con una administración única en la mañana o en la noche.

Efectos adversos y toxicología: Generalmente se tolera bien. Los efectos secundarios suelen ser leves y presentarse al principio del tratamiento y mejoran a los pocos días/semanas. Inicialmente, se puede observar pérdida de peso leve (media: -0.6 kg), dolor abdominal, insomnio, irritabilidad, náuseas, vómitos, somnolencia diurna, tos y fatiga.

Está contraindicada con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y, si se ha usado un IMAO, debe esperarse dos semanas antes de empezar ATX y viceversa¹².

Agonistas adrenérgicos: guanfacina y clonidina

Guanfacina de acción prolongada

Es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa 2 A. Dosis: 0.05-0.12 mg/kg/día.

Metabolismo hepático por CYP3A4/5^a, excreción renal 80%, su periodo semivida de eliminación es de 18 horas, concentración máxima a las 5 horas tras administración oral.

Son frecuentes la somnolencia, la cefalea, fatiga, dolor abdominal, menos frecuentes: hipotensión intensa, bradicardia, síncope. Es prudente valorar antecedentes familiares de muerte súbita y estado cardiovascular previo.

Si hay que interrumpirlo debe hacerse de forma gradual controlando el pulso y la presión arterial.

Clonidina

Dosis: 0.003-0.005 mg/kg/día. Iniciar 0.005 mg/día e incrementar 0.05 mg/día cada 3 a 4 días. Absorción oral, metabolismo hepático, eliminación urinaria, vida media de 12-16 horas

También está disponible como un parche transdérmico¹⁵.

Efectos indeseables: boca seca, mareos, estreñimiento, sedación, debilidad, cansancio, hipotensión, bradicardia y somnolencia¹².

Otros fármacos no psicoestimulantes: bupropión, antidepresivos tricíclicos, venlafaxina, desvenlafaxina y reboxetina^{12, 16}.

Fármacos del futuro

Están en desarrollo varias sustancias para tratar los puntos dianas, cinco de ellas ya conocidas por la (Food and Drug Administration (FDA) o Administración de Medicamentos y Alimentos (ANMAT): ser dexmetilfenidato, hibenzato de tipidina, viloxacina, centanafadina y el mazindol, de los cuales solo un profármaco de metilfenidato y un antidepresivo reutilizado (viloxazina) son los más cercanos a una posible aprobación/autorización de comercialización de la FDA¹⁶.

Terapias no farmacológicas

Las intervenciones no farmacológicas constituyen una amplia variedad de estrategias y técnicas que incluyen diversos abordajes psicoterapéuticos y psicosociales, que se han mostrado eficaces en el tratamiento del TDAH, especialmente en combinación con la medicación para potenciar su eficacia y tratar aquellos síntomas residuales y alteraciones funcionales que persisten a pesar de la

farmacoterapia, así como para aquellos pacientes que presentan una mala tolerancia o adherencia al tratamiento farmacológico

La psicoeducación es un elemento fundamental en cualquier programa de tratamiento en cualquier edad, generalmente es el primer paso de un plan terapéutico y tiene como objetivo mejorar la comprensión del paciente y sus familiares sobre las características del TDAH.

La educación de los padres y el entrenamiento para modificar conductas han demostrado su eficacia sobre todo en preescolares con perfil TDAH¹⁸.

Otras alternativas complementarias sin evidencia científica demostrada son: suplemento con ácidos grasos esenciales omega 3, dietas de eliminación, *neuro-feedback*, el *mindfulness*, y aplicaciones de la realidad virtual^{16, 18-20}.

Conclusiones

El TDAH es un trastorno heterogéneo, generalmente de inicio temprano, de carácter crónico con alta persistencia en la edad adulta.

El TDAH no tratado en niños puede tener impactos negativos significativos. Acarrea problemas de habilidades de ejecución, problemas académicos y de salud mental, los cuales pueden paliarse con un diagnóstico sistemático mediante el análisis clínico y neuropsicológico, con apoyo de pruebas neurofisiológicas relacionadas con la disfunción predominante para un tratamiento más específico y un seguimiento evolutivo más objetivo.

El tratamiento temprano individualizado y multimodal garantiza un mejor pronóstico y reducción de las comorbilidades, favorece el desarrollo de la autoestima durante la adolescencia y un desempeño académico con menos dificultades, facilitando a una mejor calidad de vida para el afectado y su entorno, así como un equilibrio emocional, adaptativo y social más duradero en el tiempo.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Pham C, Vryer R, O'Hely M, et al. Shortened infant telomere length is associated with deficit/hyperactivity disorder symptoms in children at age two years. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 4601.
2. Slaskowski B, Staerk C, Braun N, et al. Multimodal treatment efficacy differs in dependence of core symptom profiles in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An analysis of the randomized controlled COMPAS trial. *J Psychiatr Res* 2022; 151: 225-34.
3. Riedel O, Klau S, Langner I, Bachman C, Scholle O. Prevalence of multimodal treatment in children and adolescents with ADHD in Germany: a nationwide study based on health insurance data. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2021; 15: 76.
4. Llanos Lizcano LJ, García Ruiz DJ, González Torres

- HJ, Puentes Roza P. TDAH en niños escolarizados de 6 a 17 años. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2019; 21: 101-8.
5. Calleja-Pérez B, Párraga J, Albert J, et al. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: hábitos de estudio. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 (Suppl 1): 57-61.
 6. Mulas F, Gandía R, Roca P, Etchepareborda M, Abad L. Actualización farmacológica en el TDAH. *Rev Neurol* 2012; 54 (Suppl 3): 41-53.
 7. Demontis D, Walters R, Martin J. et al. Descubrimiento de los primeros loci de riesgo significativos en todo el genoma para el TDAH. *Nat Genet* 2019; 51: 63-75.
 8. Grimm O, Kranz T, Reif A. Genética del TDAH. *Curr Psiquiatría Rep* 2020; 22: 4-18.
 9. Ortiz P, Mulas F, Sánchez A, et al. Valoración del cociente theta/beta en el electroencefalograma cuantificado de los TDAH. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (Suppl 2): 63-66.
 10. Roca P, Presentación M, Miranda-Casas A, Mulas F, Ortiz P. El componente P300 como correlato neurofisiológico de la memoria de trabajo en adolescente con TDAH. *Rev Neurol* 2014; 58 (Supl. 1): S51-6.
 11. Sanabra M, Gómez T, Alda-Díez J. Efectos del tratamiento farmacológico estimulante sobre los patrones de actividad circadiana en niños con TDAH. *Rev Neurol* 2020; 71: 438-46.
 12. Mulas F, Acosta MT, Malagón J, et al. Tratamiento multimodal en el Trastornos por Déficit de atención e Hiperactividad (TDAH). En: Arroyo HA, Torres A, Vidaurre: Recomendaciones de la Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica, 3ra. ed. Buenos Aires: Fundación Garrahan 2020, p 71-80.
 13. Saiz Fernández LC. Psychostimulants for ADHD: a comprehensive analysis for aprudence-based medicine. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2018; 38: 301-30.
 14. Sanabra M, Gómez-Hinojosa T, Alcover C, Sans O, Alda J. Effects of stimulant treatment on sleep in attention deficit hyperactivity. Disorder (ADHD). *Sleep and Biological Rhythms* 2021; 19: 69-77.
 15. Soutullo C, Álvarez M. Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia. *Pediatr Integral* 2014; 18: 634-42.
 16. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, Häge A. Opciones de tratamiento farmacológico basadas en la evidencia para el TDAH en niños y adolescentes. *Pharmacol Ther* 2022; 230: 107940.
 17. De Sande Díaz F, León Quintana C, Matín Recuero L, Gutiérrez Casares J. Utilidad de Modafilino en TDAH *Revistade Psiquiatría Infanto Juvenil* 2007; 2-4: 193-9.
 18. Martínez-Raga J, López-Cerveró M. La transición del adolescente con TDAH. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 (Supl 1): 72-6.
 19. López J, López M, DeLlano J. TDAH: Revisión tratamiento psicológico. *Rei Do Crea* 2019; 8: 95-105.
 20. Delgado G, Moreno I. Aplicaciones de la realidad virtual en el TDAH: una aproximación. *Anuario de Psicología Clínica y de la Salud* 2012; 8: 31-9.