

DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD: FARMACOTERAPIA A TRAVÉS DE LA VIDA

MYRIAM VELARDE^{1,4}, ANGEL ANICAMA^{2,5}, ALAND CÁRDENAS^{3,4}

¹Servicio de Neurología, Instituto Médico de Lenguaje y Aprendizaje, Lima,
²Servicio de Neurología, Hospital Regional de Ica, ³Servicio de Neurología,
Hospital Aplao, Arequipa, ⁴Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor
de San Marcos UNMSM, Lima, Perú, ⁵Facultad de Medicina,
Universidad Nacional San Luis Gonzaga UNICA, Ica, Perú

Dirección postal: Myriam Velarde, Instituto Médico de Lenguaje y Aprendizaje, Av. Tomás Marsano 2699 L34 Lima, Perú

E-mail: mvelardei@unmsm.edu.pe

Resumen

El Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo de origen biológico con una base genética del 70 al 80%, que afecta al 5% de niños y adolescentes y a un 2.5% de los adultos, cuyos síntomas principales son la inatención, hiperactividad e impulsividad.

Por muchos años se pensó que afectaba solo a los niños; actualmente en el DSM 5 se acepta que se puede diagnosticar en adolescentes y adultos.

El tratamiento debe ser individualizado, los objetivos principales son mejorar los síntomas centrales de las personas con TDAH, y su calidad de vida. El abordaje terapéutico es psicológico, conductual y farmacológico.

Los medicamentos se clasifican en estimulantes y no estimulantes, siendo los de primera línea los estimulantes tales como el metilfenidato, lisdexanfetamina y dexanfetamina. Entre los no estimulantes se cuentan a la guanfacina y atomoxetina. El tratamiento es fundamental porque mejora la calidad de vida de la persona a nivel familiar, educativo, laboral y social.

Palabras clave: trastornos por déficit de atención con hiperactividad, terapia farmacológica, desórdenes del neurodesarrollo.

Abstract

Attention deficit hyperactivity: pharmacotherapy through life

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder of biological origin with a

70 to 80% genetic basis, which affects 5% of children and adolescents and 2.5% of adults, whose main symptoms are inattention, hyperactivity, and impulsivity.

For many years it was thought that it only affected children; currently in the DSM 5 it is accepted that it can be diagnosed in adolescents and adults.

Treatment must be individualized, the main objectives are to improve the core symptoms of people with ADHD, and their quality of life. The therapeutic approach is psychological, behavioral, and pharmacological.

Medications are classified as stimulants and non-stimulants, with stimulants such as methylphenidate, lisdexamfetamine, and dexamphetamine being the first line. Non-stimulants include guanfacine and atomoxetine.

Treatment is essential because it improves the quality of life of the person at the family, educational, work, and social levels.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, drug therapy, neurodevelopmental disorders.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que tiene un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo. Los síntomas inician antes de los 7 años y actualmente hablamos de un rango más amplio, antes de los 12 años¹.

Los síntomas cardinales son la inatención, hiperactividad e impulsividad. Además, presentan dificultades en las funciones ejecutivas como: atender a determinados estímulos, planificar y organizar una acción, reflexionar sobre las posibles consecuencias de sus actos, inhibir la primera respuesta automática para cambiarla por otra más apropiada. Este trastorno afecta al 5% de niños y adolescentes y a un 2.5% de los adultos en el mundo².

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo cerebral de origen biológico con una base genética del 70 al 80%^{3,4}.

Es evidente que el TDAH también está presente en la edad adulta, así se tiene una persistencia en alrededor de dos terceras partes de los casos. Hay una dificultad en el diagnóstico debido a que generalmente presentan comorbilidades psiquiátricas y/o de abuso de sustancias.

El tratamiento debe ser individualizado, los objetivos principales son mejorar los síntomas centrales del TDAH, optimizar el funcionamiento. El abordaje es psicológico, conductual y farmacológico.

Los estimulantes tienen un efecto inmediato con buena eficacia y seguridad, mientras que los no estimulantes, aunque requieren algunas semanas para ser completamente efectivos, son útiles cuando se detecta un historial de dependencia a sustancias. La elección del tratamiento farmacológico depende aún de la experiencia y criterio del médico tratante⁵.

Tratamiento farmacológico

Los medicamentos se clasifican en estimulantes y no estimulantes. Dentro de los fármacos estimulantes tenemos al metilfenidato, lisdexanfetamina y dexanfetamina. Entre los no estimulantes se cuentan a la guanfacina y atomoxetina⁶.

Primera Línea

En este grupo tenemos a los psicoestimulantes, los de liberación inmediata nos brindan un inicio de liberación rápida y duración corta permitiendo una fácil titulación, y los preparados de liberación prolongada deben considerarse cuando la dosificación diaria múltiple se dificulte en relación a los estilos de vida, estigmatización y adherencia. Sin embargo, es importante señar

que la guía canadiense considera que los de liberación prolongada son los de primera línea por brindar privacidad en el ámbito educativo, laboral y social, mejorando de esta manera la adherencia⁵⁻⁸.

Las anfetaminas (ANF) y el metilfenidato (MFD) tienen efectos similares pero la tolerabilidad puede ser diferente en cada persona por lo que la recomendación es evaluar la respuesta por separado antes de utilizar los fármacos de segunda línea⁶⁻⁸.

Segunda Línea

En este grupo encontramos guanfacina XR y atomoxetina. Se puede optar por ellos en caso de contraindicación, no tolerancia o alto riesgo de uso indebido de los de primera línea, también se puede adicionar los no estimulantes a los estimulantes de primera línea⁵⁻⁸.

Tercera Línea

Aquí se considera bupropión, clonidina, imipramina y modafinilo⁵⁻⁸.

Consideraciones generales

En comparación con el metilfenidato y la anfetamina, que muestran una reducción inmediata de los síntomas, los efectos plenos de la atomoxetina y la guanfacina en la reducción de los síntomas del TDAH no suelen manifestarse hasta pasadas algunas semanas de administración^{5,9}.

El cambio entre los estimulantes (MFD a ANF) se debe realizar después de una evaluación de 6 semanas y debido a su falta de respuesta o reacciones adversas. En tanto que el cambio de los estimulantes a no estimulantes debe hacerse si no hay efecto o por reacciones adversas y después de una evaluación de 6 semanas por separado entre MFD y ANF⁹. La continuidad del tratamiento farmacológico debe evaluarse anualmente y debe continuar sólo mientras sea eficaz^{6,10}. De otro lado, no se ha demostrado que los psicoestimulantes induzcan adicción. El seguimiento a largo plazo de los eventos cardiovasculares como la alteración de la presión arterial, frecuencia cardiaca o muerte súbita no han sido hallazgos consistentes^{6,7,11}.

Sin embargo, los pacientes que no reciben tratamiento muestran una menor tasa de finali-

zación escolar, menor desarrollo de habilidades sociales y luego tienen puestos ocupacionales de menor rango^{12,13}.

Es importante mencionar que el uso de metilfenidato en la sobreposición del trastorno de espectro autista (TEA) y TDAH tiene una menor resolución clínica en comparación con solo TDAH, a pesar de esto sigue siendo el tratamiento de elección para los síntomas del TDAH¹⁴.

Mecanismos de acción

El metilfenidato y las anfetaminas comparten el mismo mecanismo de acción, bloqueando los transportadores presinápticos de la dopamina y norepinefrina, por lo que incrementan la transmisión catecolaminérgica. Las anfetaminas además aumentan el flujo de dopamina^{2,15}.

Este aumento de las catecolaminas en la corteza prefrontal dorsolateral lleva a mejoras en las funciones ejecutivas; la acción a nivel de la corteza prefrontal medial e hipotálamo mejoraría los síntomas depresivos y la acción a nivel del estriado la hiperactividad^{2,5}.

La atomoxetina inhibe el transportador 1 de la norepinefrina incrementando la misma en todas las áreas cerebrales².

La clonidina y la guanfacina estimulan a los receptores alfa-2 de la norepinefrina en el sistema nervioso central, aumentando el tono noradrenérgico en el córtex prefrontal; además se produce una entrada indirecta de noradrenalina desde el locus coeruleus².

El bupropión se convierte en dos metabolitos principales (hidroxibupropión y treohidrobupropión) que son potentes potenciadores de la norepinefrina por inhibición de su transportador².

Precauciones, contraindicaciones e interacciones (Tabla 1). *Fármacos en el tratamiento del TDAH*.

Consideraciones por grupo etario

Edad preescolar de 4 a 6 años. Los datos epidemiológicos indican que un 2 al 7.9% de los niños de 3 a 5 años presentan TDAH y a esta edad se manifiestan como alteraciones de conducta^{7,13}.

El tratamiento farmacológico en la edad preescolar debe realizarse dentro del contexto de la atención especializada⁶ y tiene como mejor evidencia al MFD¹³, sin embargo, su empleo no ha sido aprobado por la Food and Drug Admi-

nistration (FDA), lo que hace que su uso sea "fuera de etiqueta"⁹. Sin embargo, puede usarse a partir de los 5 años según la guía⁶. De otro lado, no hay evidencia de los tratamientos no estimulantes como con atomoxetina, guanfacina o clonidina para este grupo de edad y se indican en niños mayores de los 6 años en los Estados Unidos⁹.

Los programas de formación para padres o profesionales son siempre tratamientos de primera línea⁹. En ese sentido, si no funcionan estos programas, puede considerarse el uso de metilfenidato si los síntomas moderados o graves persisten por al menos nueve meses^{11,13}.

Debe considerarse el metabolismo de los niños de 4-5 años, el cual es más lento para el metilfenidato por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas¹³.

Edad escolar 6 a 17 años. El impacto funcional a esta edad implica trastornos de conducta, problemas académicos, dificultades para la interacción social y problemas de autoestima.

En los jóvenes se agregan problemas legales, tabaquismo, consumo de drogas, accidentes, conductas de riesgo sexual⁷.

En este grupo de edad la medicación debe instalarse después de que se haya aplicado y evaluado las modificaciones ambientales, y si los síntomas del TDAH siguen causando un deterioro significativo persistente en al menos un ámbito de la vida^{8,9,13}.

Un estudio demuestra que, según las valoraciones de los profesores sobre los síntomas centrales del TDAH en niños, sólo el metilfenidato y el modafinilo fueron superiores al placebo (no se dispuso de datos sobre anfetaminas y clonidina)¹⁶. La lisdexanfetamina se debe usar si no hay respuesta clínica a metilfenidato y la dexanfetamina se usa si el metilfenidato no ha sido efectivo y no ha habido respuesta a lisdexanfetamina¹³.

Adultos

En la adultez el impacto funcional del TDAH ocasiona fracaso laboral, problemas de pareja, conducta sexual de riesgo, problemas de autoestima, abuso de sustancias, accidentes, dificultades para planificar y culminar tareas, entre otros⁷. En esta edad hay mayor disregulación emocional, así como mayores problemas de la

Tabla 1 | Fármacos en el tratamiento del TDAH

Fármaco	Precauciones	Vigilancia	Contraindicaciones	Interacciones
Metilfenidato	ansiedad, tics, epilepsia, abuso de sustancias, vasculopatía periférica.	PA, FC Talla Priapismo	HTA feocromocitoma glaucoma hipertiroidismo Manía o psicosis	warfarina, fenobarbital, fenitoína, primidona, IMAO, IRMA, SIRS, ADT, efedrina, pseudoefedrina
Atomoxetina	asma vasculopatía periférica	hepática talla priapismo retención urinaria	HTA glaucoma hipertiroidismo feocromocitoma	quinidina, salbutamol, bupropion, SIRS. efedrina, quinidina, guanfacina. No: IMAO, IRMA, ADT
Guanfacina y Clonidina	insuficiencia renal enfermedad hepática	PA, FC intervalo QT conciencia	hipertensión de rebote	fenobarbital, fenitoína, valproato sódico, SIRS, toronja, atomoxetina. No: haloperidol, clorpromacina, alcohol, sedantes, hipnóticos, barbitúricos, antipsicóticos

SIRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, FC (frecuencia cardíaca), PA (presión arterial), IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa), IRMA (inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa tipo A), ADT (antidepresivos tricíclicos)⁵⁻⁷

concentración, atención sostenida y memoria de trabajo⁵.

En los adultos con TDAH inicialmente diagnosticados durante la infancia, un número significativo interrumpe el tratamiento con medicamentos durante la adolescencia⁷.

El tratamiento farmacológico es efectivo. Se puede indicar lisdexanfetamina o metilfenidato como primera línea. Se debe considerar el cambio entre uno a otro después de 6 semanas de tratamiento sin respuesta clínica considerando preparaciones alternativas y dosis adecuadas o intolerancia. El cambio a dexanfetamina se realiza si hay respuesta a lisdexanfetamina, pero no es tolerada por sus efectos adversos^{6,15}.

La atomoxetina se usa de segunda línea si los efectos colaterales de los estimulantes limitan su uso o si no hay respuesta a lisdexanfetamina o metilfenidato separadamente por 6 semanas habiéndose considerado preparaciones alternativas y dosis adecuadas⁶. Debe considerarse, que la atomoxetina puede tardar unas 6 semanas para ver sus efectos sobre los síntomas del TDAH¹⁷. Hay menos evidencia para guanfacina y clonidina en este grupo de edad¹¹.

Se ha empleado también el bupropión que va mejor cuando coexiste depresión en el paciente; no debe ser dado en epilepsia y debe vigilarse cuando hay antecedentes de ansiedad ya que puede exacerbarla^{8,11,17,18}.

Adultos mayores 65 a más. Los estudios indican que los síntomas del TDAH pueden presentarse en la edad adulta, teniendo una prevalencia aproximada del 2.5%².

La falta de diagnóstico a esta edad puede ocasionar muchas complicaciones en su calidad de vida. Cabe mencionar que el diagnóstico en la edad adulta trae sus propias dificultades, debido a que algunos síntomas pueden confundirse con deterioro cognitivo, por lo que es importante realizar una historia detallada a lo largo de su vida identificando si las alteraciones cognitivas se iniciaron en la infancia.

El esquema de tratamiento sigue siendo igual en este grupo etario. Siendo importante considerar las interacciones farmacológicas y las comorbilidades. Las personas con el tratamiento adecuado pueden mejorar su funcionalidad y calidad de vida^{5,7}.

Pronóstico

El TDAH tiende a persistir a lo largo del tiempo, así entre el 50 y el 80% continúan con síntomas en la adolescencia, y hasta el 35-65% en la edad adulta. Suele producirse una disminución de la hiperactividad con la edad. Por el contrario, otros síntomas asociados con el TDAH pueden hacerse más notorios conforme pasan los años, como la falta de atención, la impulsividad y la desorganización, lo que afecta el funcionamiento del adulto joven¹⁹.

Si los niños con TDAH no son tratados, al llegar a la edad adulta pueden desarrollar conductas de riesgo como conductas delictivas (más aún si existe comorbilidad con trastorno disocial), consumo de sustancias (la hiperactividad e impulsividad aumentan el

riesgo), dificultades laborales y en las relaciones de pareja. Asimismo, es un factor de riesgo para el desarrollo del trastorno antisocial de la personalidad, ansiedad, depresión, bulimia, injurias accidentales, muerte prematura y suicidio^{7,19}.

Es importante mencionar que si los padres tienen comorbilidad psiquiátrica los niños con TDAH tendrán peor pronóstico, teniendo mayor tendencia a ansiedad, depresión mayor, conducta antisocial y agresividad. Asimismo, el diagnóstico precoz y la intervención temprana farmacológica, no farmacológica o mejor aún combinada mejoran el pronóstico².

Conclusiones

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo muy frecuente; por muchos años se pensó que afectaba solo a los niños. Actualmente en el DSM 5 se acepta que se puede diagnosticar en adolescentes y adultos.

Es importante identificar los síntomas y hacer un diagnóstico oportuno para realizar una intervención temprana en todos los grupos de edad.

El abordaje terapéutico es multimodal considerando los aspectos psicológicos, conductuales y farmacológicos.

Se cuenta con fármacos estimulantes y no estimulantes, siendo los de primera línea los estimulantes. Se debe diseñar un tratamiento individualizado considerando las comorbilidades e interacciones medicamentosas.

El tratamiento es fundamental porque mejora la calidad de vida de la persona a nivel familiar, educativo, laboral y social.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5), 5th ed. VA, editor. Arlington: American Psychiatric Publishing 2013; 61.
2. Caye A, Swanson JM, Coghil D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry* 2018; 24: 390-408.
3. Soutullo CA, Are F, Schield-Grant S. Factores asociados a la adherencia al tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): revisión preliminar. *Medicina (B Aires)* 2023; 83 Supl. II: 27-31.
4. Sánchez-Mora C, Ribasés M, Mulas F, et al. Bases genéticas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2012; 55: 609-18.
5. Mucci F, Carpita B, Pagni G, et al. Lifetime evolution of ADHD treatment. *J Neural Transm* 2021; 128: 1085-98.
6. NICE Medicines and Prescribing Centre (UK). Medicines optimisation: the safe and effective use of

- medicines to enable the best possible outcomes. *Review* 2019; PMID: 26180890.
7. Canadian ADHD practice guidelines, 4th ed. Toronto ON: *Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA)* 2020; 5: 53-86.
 8. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, et al. The world federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 128: 789-818.
 9. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics* 2020; 51: 315-35.
 10. Fischer B, Herberholz N. Practical guide to the management of ADHD. *Paediatr Child Health* 2016; 26: 464-7.
 11. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 2017; 12: e0180355.
 12. Abdallah O, Isleem N, Abu-Kuhail R, El Hoseny S, Eltorki Y, Al Khuzaei N. Pharmacological Treatment of Children and Adolescents Diagnosed with Attention-deficit/hyperactivity Disorder at Mental Health Services in Qatar: A Retrospective Study. *New Emir Med J* 2023; 1-2.
 13. Wolraich ML, McQuinn L, Doffing M. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: safety considerations. *Drug Saf* 2007; 30: 17-26.
 14. Velarde M, Cárdenas A. Trastornos del espectro autista y trastornos por déficit de atención con hiperactividad: desafíos en el diagnóstico y tratamiento. *Medicina (B Aires)* 2022; 82 Suppl 3: 67-70.
 15. Chaplin S. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. *Prog Neurol Psychiatry* 2018; 22: 27-9.
 16. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 727-38.
 17. Kameg B, Fradkin D. Management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Nurse Practitioners* 2021; 17: 432-6.
 18. Jain R, Jain S, Montano B. Addressing diagnosis and treatment gaps in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017; 19: 17nr02153.
 19. Sánchez P, Cohen D. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral* 2020; 24: 316-24.
 20. Kliegman RM, III JW. *Nelson Textbook of Pediatrics E-Book*. Elsevier Health Sciences. 2019; 6667