

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Patogenia y aspectos clínicos

IV. Tratamiento

V. El papel asistencial del farmacéutico

VI. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad, comúnmente conocido por sus siglas (TDAH), se define como un trastorno del neurodesarrollo que consiste en un patrón persistente de inatención, hiperactividad y/o impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo de la persona que lo padece. Se trata de uno de los trastornos de salud mental más frecuentes, con una prevalencia de entorno al 7-10 % de los menores en edad escolar y de alrededor del 3 % en la población adulta, afectando en mayor medida a varones que a mujeres (proporción de 2:1). Con el objetivo de dar visibilidad a este trastorno y mejorar la comprensión sobre sus aspectos patológicos, cada 13 de julio se celebra el **Día Internacional del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad**.

Hasta el momento, no se ha esclarecido una causa precisa por la que una persona desarrolla TDAH. Sin embargo, se asume una base genética en la que se ve afectada la codificación de los receptores y transportadores de dopamina y noradrenalina, sobre todo en la corteza prefrontal, pero también en otras áreas cerebrales implicadas en las funciones ejecutivas, que se relacionaría con los síntomas nucleares del trastorno. Estos, que en ausencia de biomarcadores específicos son los que guían el diagnóstico clínico, se dividen fundamentalmente en síntomas de inatención y en síntomas de hiperactividad-impulsividad, que deben estar presentes durante al menos 6 meses.

El tratamiento de un paciente con TDAH debe ser multidisciplinar y en equipo, incluyendo a médicos, terapeutas y, en el caso de los pacientes pediátricos, también a profesores y padres. El tratamiento farmacológico se reserva para aquellos casos en los que la terapia psicopedagógica, psicosocial y cognitivo-conductual

resulta insuficiente para el control del TDAH y éste provoca una alteración importante en la vida del paciente. Los fármacos más empleados son los psicoestimulantes derivados de la amfetamina, que tienen una estructura química similar a los neurotransmisores catecolamínicos dopamina y noradrenalina y actúan aumentando su disponibilidad principalmente en la corteza prefrontal. Existen dos psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH: el metilfenidato, considerado habitualmente como el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes, y la lisdexanfetamina, un profármaco de la dexanfetamina. Los fármacos no estimulantes con indicación específica en TDAH –atomoxetina y guanfacina– ejercen su acción principalmente sobre la noradrenalina.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos desea sumarse a la conmemoración de este Día Mundial con la publicación de este informe, en el que se revisan los aspectos clínicos del trastorno, su tratamiento y el papel asistencial del farmacéutico. Estos profesionales sanitarios, especialmente a nivel comunitario, desempeñan funciones esenciales para el adecuado control del TDAH. Dadas las características del tratamiento farmacológico, el seguimiento farmacoterapéutico facilitará el control de los síntomas en estos pacientes y contribuirá a reducir la incidencia y el impacto de los efectos adversos, entre los que destaca el efecto anorexígeno con los fármacos estimulantes, que puede llegar a comprometer el crecimiento normal en el caso de la población pediátrica. En este proceso, la participación activa del paciente y sus familiares o cuidadores favorecerá la adherencia al tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se considera un trastorno del neurodesarrollo y consiste en un patrón persistente de inatención, hiperactividad y/o impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo de la persona que lo padece.

Es uno de los trastornos más frecuentes de la salud mental, especialmente entre la población joven, con prevalencias estimadas en torno al 5,3-7,1 % de los menores en edad escolar. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis que analizó 61 estudios realizados en distintos países (Salari *et al.*, 2023), se halló una prevalencia del 7,6 % (IC₉₅ % 6,1 – 9,4) en niños menores de 12 años, descendiendo al 5,6 % (IC₉₅ % 4,0 – 7,8) en adolescentes de entre 12 y 18 años. Entre la población adulta, se ha estimado una prevalencia de alrededor del 3 % (Ayano *et al.*, 2023). Además, se ha reportado una tendencia creciente en la prevalencia de TDAH diagnosticado en las últimas décadas. Por ejemplo, en base a los datos de las Encuestas Nacionales de Entrevistas de Salud en EE.UU., se ha observado un incremento de la prevalencia desde el 6,1 % en 1997 hasta el 10,1 % en 2016 (Xu *et al.*, 2018). Además, aunque el TDAH es más común entre varones que entre mujeres, el incremento del diagnóstico se habría producido en mayor medida entre éstas, pasando de una ratio de 3 varones diagnosticados por mujer a una proporción aproximada de 2:1.

Más allá de la interferencia de los síntomas nucleares del trastorno (déficit de atención,

hiperactividad e impulsividad), el TDAH supone un factor de riesgo para el desarrollo de diferentes comorbilidades y produce un importante impacto psicosocial. En la actualidad existe el consenso, recogido en las principales guías de práctica clínica, de definir el abordaje multimodal como el *gold standard* de tratamiento para el TDAH. Las pautas de actuación incorporan el tratamiento farmacológico junto con otras medidas, definidas en función de las necesidades particulares de cada caso.

El efecto beneficioso de los fármacos psicoestimulantes en el tratamiento de pacientes con conductas *hipercinéticas* se conoce desde hace más de 70 años. En EE.UU., tanto el metilfenidato como la dexanfetamina están disponibles desde 1955. En España, el metilfenidato de liberación inmediata se autorizó por primera vez en 1963. Desde 2004, con la introducción en el mercado de las formas de liberación prolongada de metilfenidato, de medicamentos no estimulantes como la atomoxetina en 2006 y con la aprobación de la guanfacina de liberación prolongada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2015, se ha producido un importante avance en cuanto al arsenal farmacológico disponible para el abordaje de TDAH en España. Además, existen otros fármacos que han demostrado cierta utilidad en el tratamiento de pacientes con TDAH, como son: clonidina, bupropión, reboxetina, los antidepresivos tricíclicos o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero que en la actualidad carecen de esta indicación.

PATOGENIA Y ASPECTOS CLÍNICOS

El TDAH se explica como un **trastorno del neurodesarrollo**, con una base genética en la que se ve afectada la codificación de los receptores y transportadores de dopamina (DA) y noradrenalina (NA), sobre todo en la corteza prefrontal, pero también en otras áreas cerebrales implicadas en las funciones ejecutivas (**Figura 1**). En este sentido, se ha documentado una pérdida de volumen en determinadas regiones cerebrales –como los ganglios basales– en pacientes pediátricos y adultos con TDAH en comparación con sujetos sanos (Albajara *et al.*, 2018). En cualquier caso, la patogenia del TDAH parece estar más relacionada con la afectación de determinadas vías neuronales que con alteraciones en zonas cerebrales específicas, tales como la vía mesolímbica o la vía fronto-estriatal (Gallo *et al.*, 2016).

- **Dopamina:** los receptores dopaminérgicos D1 son los más abundantes en la corteza prefrontal. Su activación permite al paciente reconocer qué parte de la información que está recibiendo es irrelevante, suprimiendo su

procesamiento, y permitiendo un procesamiento selectivo y exclusivo de la información relevante. Los receptores D2 y D3 (abundantes sobre todo en el núcleo estriado y el núcleo *accumbens*) se han implicado en el sistema de recompensa, la inhibición de las respuestas automáticas y, por ello, de la impulsividad.

- **Noradrenalina:** actúa en el lóbulo frontal a través de los receptores postsinápticos α_2 situados en las espinas dendríticas. Cuando la molécula de NA se une al receptor, la señal se transmite al espacio intracelular a través de la proteína G. La NA modula también el sistema dopaminérgico, por su afinidad con los receptores D4.

- **Serotonina (5-HT):** se cree que la 5-HT tiene un papel importante en los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, por su interacción con el sistema dopaminérgico, sobre todo. Los principales receptores implicados son 5-HT1A y 5-HT2A.

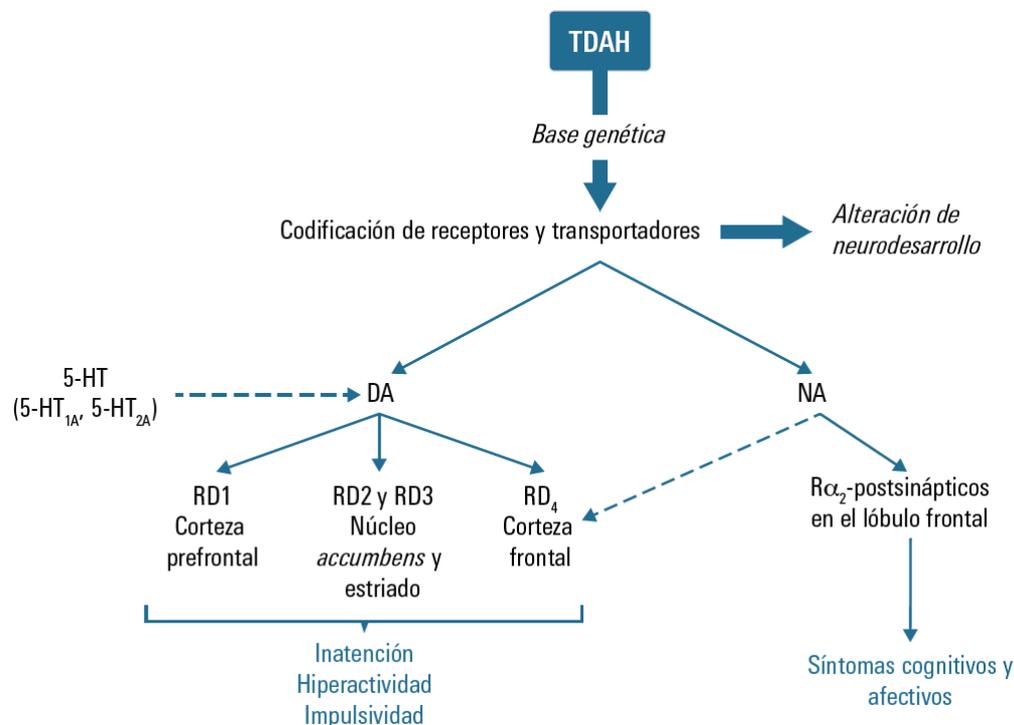


Figura 1. Neuroquímica del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Tomada de (Martínez *et al.*, 2019). 5-HT: serotonina; DA: dopamina; NA: noradrenalina; R: receptores.

Cuando estos neurotransmisores se alteran provocan variaciones en las funciones cerebrales, responsables de la hiperactividad, la impulsividad y el déficit de atención, que son las características principales del TDAH. La afectación de las vías dopaminérgicas parece estar relacionada principalmente con los síntomas de hiperactividad e impulsividad, mientras que las vías noradrenérgicas se relacionan con los síntomas cognitivos y afectivos principalmente.

Por ahora no se ha descrito ningún biomarcador que sirva de diagnóstico, por lo que éste es fundamentalmente clínico, dando pie a un importante margen de subjetividad que puede explicar el aumento de la incidencia en las últimas décadas, así como las diferencias entre países en cuanto a prevalencia.

Los **síntomas clínicos nucleares** del TDAH son la inatención, la impulsividad y la

hiperactividad en un grado que afecta al desempeño social, laboral o académico. Sin embargo, estos síntomas conductuales son igualmente característicos en el desarrollo de cualquier niño o adolescente. Por ello, factores como la persistencia en el tiempo, la presencia de estos elementos en distintos contextos, su desproporcionalidad respecto al nivel esperado de desarrollo y las complicaciones funcionales asociadas son las que permitirán guiar el diagnóstico (**Tabla 1**).

Además, no todos los síntomas nucleares tienen por qué estar presentes al mismo tiempo o en el mismo grado. Frecuentemente, el TDAH se presenta con un síntoma de forma predominante y, por ejemplo, entre las niñas y mujeres es habitual que el TDAH se presente fundamentalmente con inatención, siendo menos frecuente que el síntoma predominante sea la hiperactividad.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Adaptada de (AAP, 2014).

Criterios diagnósticos	
A.	Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, que se caracteriza por (1) y/o (2):
1.	Inatención: seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente a las actividades sociales y académicas/laborales*:
a.	Con frecuencia falla en prestar la debida atención a detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (p. ej., se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión).
b.	Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (p. ej., tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o la lectura prolongada).
c.	Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente (p. ej., parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente).
d.	Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (p. ej., inicia tareas, pero se distrae rápidamente y se evade con facilidad).
e.	Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades (p. ej., dificultad para gestionar tareas secuenciales, dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden, descuido y desorganización en el trabajo, mala gestión del tiempo, no cumple los plazos).
f.	Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (p. ej., tareas escolares o quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos).
g.	Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades (p. ej., materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, billetero, llaves, papeles del trabajo, gafas, móvil).
h.	Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados).

i.	Con frecuencia olvida las actividades cotidianas (p. ej., hacer las tareas, hacer las diligencias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas).
2.	Hiperactividad e impulsividad: seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente a las actividades sociales y académicas/laborales*:
a.	Con frecuencia juguetea con las manos o los pies o golpea o se retuerce en el asiento.
b.	Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (p. ej., se levanta en la clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, o en otras situaciones que requieren mantenerse en su lugar).
c.	Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. En adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.
d.	Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.
e.	Con frecuencia está “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor” (p. ej., es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos).
f.	Con frecuencia habla excesivamente.
g.	Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya incluido una pregunta (p. ej., termina las frases de otros, no respeta el turno de conversación).
h.	Con frecuencia le es difícil esperar su turno (p. ej., mientras espera en una cola).
i.	Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros (p. ej., se mete en las conversaciones, juegos o actividades, puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen otros).
B.	Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.
C.	Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (p. ej., en casa, en la escuela o en el trabajo, con los amigos o parientes, en otras actividades).
D.	Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.
E.	Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias).

**Nota: los síntomas no son solo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso en la comprensión de tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores y adultos (a partir de los 17 años de edad), se requiere un mínimo de cinco síntomas.*

Con respecto al diagnóstico y al aumento de la prevalencia previamente referido, cabe mencionar que la ausencia de marcadores específicos o de signos o síntomas patognomónicos deja un cierto margen de error en el diagnóstico clínico, cuya frecuencia puede explicarse por el hecho de que los síntomas nucleares del

TDAH son, con menor intensidad y de forma más aislada, características propias del desarrollo de niños y adolescentes. En este sentido, se ha apuntado en base a los resultados de un metaanálisis que el incremento de la prevalencia podría explicarse por un sobrediagnóstico de casos leves (Kazda *et al.*, 2021).

TRATAMIENTO

El tratamiento de un paciente con TDAH debe ser **multidisciplinar** y en equipo, incluyendo a médicos, terapeutas y, en el caso de los pacientes pediátricos, también a profesores y padres. Según la AACAP (*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*), la elección de un tratamiento debe tener en cuenta:

- La presencia de síntomas nucleares del TDAH (predominio inatento o hiperactivo).
- Comorbilidades.
- Factores que puedan dificultar la adherencia terapéutica (por ejemplo, problemas que pueden surgir si hay que tomar medicación a mediodía en el colegio).
- Riesgo de potencial abuso.
- Posibles interacciones con otros fármacos.

El **tratamiento farmacológico** se reserva para aquellos casos en los que la terapia psicopedagógica, psicosocial y cognitivo-conductual resulta insuficiente para el control del TDAH y éste provoca una alteración importante en la vida del paciente. En estos casos, el empleo de determinados fármacos ayuda, en la mayoría de pacientes, a controlar la sintomatología del TDAH. En cualquier caso, antes de iniciar el tratamiento es fundamental un planteamiento adecuado de **psicoeducación con los padres** sobre las causas del trastorno, su clínica y su evolución, pues se relaciona con una mejor adherencia. En este sentido, actualmente se acepta el entrenamiento parental (*behavioral parent training* o BPT, por sus siglas en inglés) como una estrategia capaz de reducir la gravedad de los síntomas y favorecer el control del TDAH en niños. Aunque en el BPT se pueden distinguir múltiples estrategias, las técnicas de control de estímulos –por ejemplo, establecer unas normas claras y estructuradas con el niño– o el refuerzo positivo de conductas consideradas adecuadas parecen contar con elevada eficacia (Dekkers *et al.*, 2022).

Atendiendo a todo esto, la decisión de utilizar un fármaco u otro debe ser individualizada. Pueden emplearse tanto medicamentos estimulantes como no estimulantes. En pacientes con comorbilidad con tics, síndrome de Gilles de la Tourette, ansiedad o historia de abuso de

estimulantes, la Guía NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*, 2019) recomienda el uso de tratamiento no estimulante, al igual que si existe antecedente de epilepsia.

FÁRMACOS ESTIMULANTES

Los fármacos psicoestimulantes tienen una estructura química similar a los neurotransmisores catecolaminérgicos **dopamina** (DA) y **noradrenalina** (NA), por lo que actúan aumentando su disponibilidad principalmente en la corteza prefrontal. Existen dos psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH: el metilfenidato y la lisdexanfetamina, un profármaco de la dexanfetamina.

El **metilfenidato** actúa bloqueando el transportador presináptico de la DA (DAT) y, por tanto, la recaptación presináptica de la DA y, en menor medida, de la NA, aumentando la concentración de ambas catecolaminas en el espacio intersináptico. La **dexanfetamina** comparte también este mecanismo de acción y también aumenta la liberación de DA desde las vesículas presinápticas, incrementando aún más su disponibilidad en la sinapsis. Los diferentes mecanismos de acción de metilfenidato y dexanfetamina explican la diferente respuesta terapéutica entre los pacientes: algunos responderán solo a metilfenidato, otros a dexanfetamina y la mayoría a los dos.

El uso de estimulantes está indicado en niños mayores de 6 años, adolescentes y adultos con síntomas de TDAH que dificulten su funcionalidad global (esto es, que interfieran claramente en el ámbito académico, social y familiar). Además, también pueden emplearse, fuera de ficha técnica, en niños menores de 6 años, en los que se observa una grave repercusión en su vida diaria y/o comorbilidad con trastornos del espectro autista o discapacidad intelectual. En base a su perfil de eficacia y seguridad, se consideran habitualmente como la **primera línea** de tratamiento farmacológico (Cortese *et al.*, 2018).

El empleo de psicoestimulantes a dosis habituales atenúa las anomalías funcionales y estructurales en pacientes con TDAH en relación

a los pacientes no medicados y acerca su funcionamiento y la estructura cerebral (grosor cortical) al de los controles sanos (Kaminski *et al.*, 2024). Los pacientes con TDAH e historia previa de empleo de psicoestimulantes muestran un funcionamiento ejecutivo-atencional, ya sin tratamiento, superior a otros pacientes con TDAH sin tratamiento previo o nunca tratados.

Metilfenidato

El metilfenidato (Figura 2) se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad del 15-50 %, alcanzando una concentración plasmática máxima a las 1,5-3 horas. La comida acelera la absorción, pero no modifica la cantidad absorbida. El 80 % se metaboliza en el hígado a través de la desesterificación por la enzima carboxilesterasa 1 al ácido ritalínico, metabolito inactivo que se elimina por la orina. No hay intervención significativa del citocromo P450. Tanto el metilfenidato como sus metabolitos en sangre se unen escasamente a las proteínas plasmáticas (10-30 %).

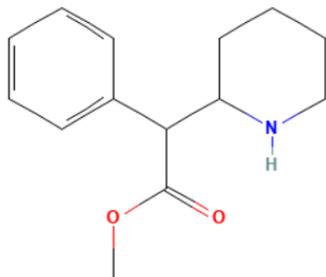


Figura 2. Estructura química de metilfenidato.

En España disponemos de varias presentaciones de metilfenidato:

- **Metilfenidato de liberación inmediata:** se ajusta a lo descrito. El efecto se inicia a los 30-45 minutos tras la administración, con un efecto máximo a las 1-2 horas. La duración aproximada del efecto es de 4 horas. En España, estas presentaciones están disponibles en forma de comprimidos, con dosis de 5, 10 y 20 mg.
- **Metilfenidato de liberación modificada** (combinación de metilfenidato de liberación inmediata y prolongada): permiten obtener una mayor duración de acción. Se dispone de

presentaciones en forma de cápsulas 50:50 y 30:70 (30 % de liberación inmediata y 70 % de liberación prolongada), con dosis de 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mg. El primer pico en estas formulaciones aparece a las 1,5 horas aproximadamente y el segundo a las 4 horas, con una duración total del efecto de 6-8 horas. La absorción y la curva de efecto puede estar condicionada por el contenido alimentario, el pH gastrointestinal y la motilidad digestiva. Por su formulación, las cápsulas se pueden abrir y administrar su contenido en una cucharada de alimento blando (compota, gelatina...), lo cual facilita su administración en menores o en niños con problemas de deglución.

- **Liberación osmótica (OROS®):** se trata de comprimidos que contienen metilfenidato de liberación inmediata (22 % de la dosis total) junto con metilfenidato que se libera lentamente a lo largo de las 12 horas siguientes a la administración (78 % restante), en dosis de 18, 27, 36 y 54 mg. Se consigue un primer pico a las 1-1,5 horas y un segundo pico, más elevado a las 5-6 horas; este diseño intenta favorecer efectos más suaves y duraderos. Aunque el sistema de liberación OROS® es probablemente el menos sensible al pH gástrico y al contenido alimentario, sigue siendo dependiente del tránsito gastrointestinal, pudiendo permanecer en la cápsula cantidades de metilfenidato no absorbidas.

La dosis efectiva de metilfenidato se encuentra entre 0,7 y 2,1 mg/kg/día. Se recomienda comenzar con dosis bajas para comprobar la tolerabilidad (0,3-0,5 mg/kg/día) y posteriormente escalar progresivamente la dosis en 2-3 semanas, según el efecto y la aparición o no de efectos secundarios. Aunque la dosis habitual suele fluctuar entre 0,8 y 1,2 mg/kg/día, algunos niños pueden precisar dosis superiores.

Todas las formulaciones de metilfenidato son eficaces, aunque es recomendable recurrir a formulaciones de acción retardada desde el principio para garantizar el cumplimiento y mejorar la estabilidad terapéutica. No son excluyentes entre sí las diferentes formulaciones de metilfenidato. Si se observa una respuesta al fármaco parcial o nula, tras confirmar el diagnóstico, se recomienda cambio a otra alternativa terapéutica. También habría que cambiar a otro fármaco en caso de efectos

secundarios intolerables o no manejables (comentados más adelante).

Una buena pauta de **evaluación de la eficacia/tolerabilidad** es a 1, 3 y 6 meses del inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 4-6 meses, aunque evidentemente dependerá en muchos casos de las características individuales de cada paciente. Las revisiones periódicas mejoran la adherencia al tratamiento, además de ser importantes para manejar posibles complicaciones a lo largo del mismo.

La duración del tratamiento se debe plantear de forma individual en función de la evolución de cada niño. No es infrecuente que se requiera uso de tratamiento farmacológico hasta la adolescencia y, en algunos casos, incluso en pacientes adultos. Hay que evaluar la persistencia o la remisión de la sintomatología y su repercusión en la funcionalidad del paciente. Puede probarse, tras 1-2 años de tratamiento, una discontinuación del tratamiento para valorar estos aspectos.

Presenta escasas interacciones medicamentosas, pero puede intensificar los efectos simpaticomiméticos de otras sustancias. El consumo conjunto con alcohol puede incrementar la concentración máxima del metilfenidato (hasta un 40 %). Puede inhibir el metabolismo de algunos antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína y primidona), anticoagulantes cumarínicos y algunos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos -ADT- o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina -ISRS-).

A pesar de considerarse como tratamiento de primera línea, cabe destacar que en 2020 la Organización Mundial de la Salud rechazó de manera unánime a través de su Comité de Expertos la inclusión del metilfenidato en la Lista de Medicamentos Esenciales (y también en la Lista de Medicamentos Esenciales para Niños) considerando que las pruebas existentes relativas a la eficacia de este fármaco son de baja calidad y que por lo general sobreestiman los efectos positivos a la vez que infraestiman sus efectos adversos, y que los ensayos existentes cuentan con problemas metodológicos que no ofrecen seguridad respecto a la mejora de la calidad de vida que permite obtener el fármaco (Storebø *et al.*, 2020).

Dexanfetamina

Al igual que ocurre con el metilfenidato, la absorción de dexanfetamina es rápida. La concentración máxima se alcanza a las 3 horas de la administración oral. La biodisponibilidad de dexanfetamina es del 75 % aproximadamente. Las enzimas hepáticas metabolizan la dexanfetamina, especialmente a través de desaminación oxidativa e hidroxilación, si bien el 80 % de la anfetamina es eliminada sin cambios por la orina. Como la anfetamina es un compuesto altamente alcalino, su excreción depende del pH urinario; así, la acidificación de la orina aumenta el aclaramiento renal y reduce, por tanto, la vida media de la dexanfetamina.

Tras la administración de dexanfetamina, el inicio del efecto es rápido (aproximadamente una hora después de la toma) y la duración del efecto es de 4-5 horas para las preparaciones de liberación inmediata (no disponibles en España).

Internacionalmente existen varios compuestos basados en dextro- y levoanfetamina, pero en España está disponible la **lisdexanfetamina** exclusivamente (Figura 3).

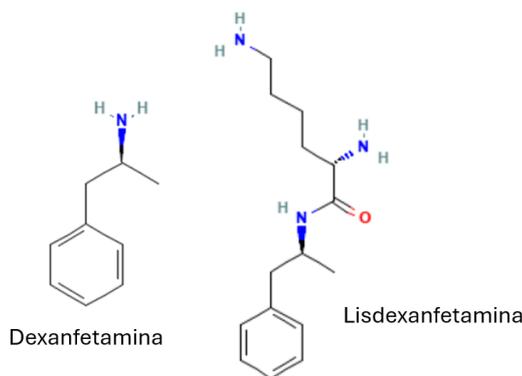


Figura 3. Estructura química de dexanfetamina y lisdexanfetamina.

La **lisdexanfetamina** es un profármaco compuesto por dexanfetamina y L-lisina. Tras la ingesta por vía oral, la lisdexanfetamina se absorbe rápidamente en el tracto intestinal por proteínas transportadoras, como la PEPT1, sin que haya claras interferencias con el pH gástrico o la motilidad intestinal, y es hidrolizada en la membrana del glóbulo rojo en L-lisina y dexanfetamina. La lisis de la lisdexanfetamina en la pared intestinal y en el hígado es escasa.

La concentración máxima se produce 1 hora después de la administración oral, con una eficacia clínica de hasta 13 horas, que se alcanza de forma estable a partir del quinto día de administración. La presencia de alimento no parece afectar a su concentración máxima ni al área bajo la curva. Tras la administración oral, aproximadamente el 96 % de la dosis total se elimina por la orina, con un metabolismo oxidativo escaso, no dependiente del citocromo P450. Su absorción y metabolismo le aporta igualmente una escasa variabilidad interpersonal.

Aunque las anfetaminas son un tratamiento de primera elección para el TDAH, en España la lisdexanfetamina está indicada en aquellas situaciones en las que el tratamiento con metilfenidato se considera clínicamente inadecuado o cuando no se ha obtenido una respuesta apropiada con éste. En estos casos, deberá retirarse el tratamiento previo e iniciar una pauta ascendente con lisdexanfetamina. Aunque la dosis mínima disponible en cápsulas es de 30 mg, se puede titular mediante disolución para obtener una dosis menor en niños más pequeños. Se ajustará progresivamente según tolerabilidad y eficacia, semanalmente si es preciso. No se puede ajustar lisdexanfetamina tomando como referencia dosis previas que el paciente tomaba de otros psicoestimulantes.

Al igual que con metilfenidato, se debe **evaluar la eficacia/tolerabilidad** del tratamiento 1, 3 y 6 meses después del inicio del mismo y, posteriormente, cada 4-6 meses, aunque evidentemente dependerá en muchos casos de las características individuales de cada paciente. La duración del tratamiento, al igual que con metilfenidato, es individual y debe valorarse en función de la persistencia/remisión de los síntomas.

Los inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450 pueden prolongar la vida media de las anfetaminas, pero lisdexanfetamina no depende de esa ruta metabólica, con lo cual no se ve afectada por esta interacción.

La lisdexanfetamina puede potenciar el efecto psicoestimulante de otras sustancias, como los ISRS y de serotonina/noradrenalina, los anti-depresivos tricíclicos y los tetracíclicos, el bupropión y los IMAO.

La vitamina C o cualquier producto que pueda acidificar el pH urinario puede disminuir la vida media de las anfetaminas en sangre, y en contrapartida, las sustancias alcalinizantes pueden disminuir la excreción urinaria.

Efectos adversos de los psicoestimulantes

Los efectos adversos suelen ser **leves y transitorios**, condicionando la retirada del tratamiento solamente en un 4-5 % de los casos. La frecuencia de aparición de efectos adversos parece discretamente más elevada en pacientes tratados con dexanfetamina que con metilfenidato, pero no más intensos.

En estos pacientes los efectos adversos más frecuentes son la pérdida de apetito y el insomnio de conciliación. Menos frecuentes son la cefalea, molestias digestivas, náuseas y disforia. También pueden aparecer taquicardia, palpitaciones, tics, nerviosismo o irritabilidad y excesiva inhibición.

Los derivados de las anfetaminas presentan un **efecto anorexígeno**, por lo que se recomienda reforzar la ingesta, añadir alimentos o suplementos hipercalóricos (frutos secos, por ejemplo). Ante una pérdida acusada de peso, se puede plantear cambio a otra alternativa terapéutica. Una alternativa es el planteamiento, bajo seguimiento clínico, de las denominadas "vacaciones terapéuticas", suspendiendo el tratamiento durante un periodo determinado de tiempo (por ejemplo, los fines de semana o durante el verano), que en algunos estudios ha podido asociarse con una mejora en el peso y en la talla (Turan *et al.*, 2021). En este sentido, existe evidencia de que el mantenimiento de la medicación estimulante puede llegar a afectar a la **talla** final de los pacientes cuyo tratamiento se alarga más de 3 años. Se ha observado que estos pacientes pueden crecer 0,5-1,9 cm menos que aquellos que nunca recibieron medicación (Jahan *et al.*, 2024).

Por otro lado, el **insomnio** es una característica frecuente en los pacientes con TDAH, con o sin medicación. Los psicoestimulantes pueden dificultar el inicio del mismo. En primer lugar, se recomienda higienizar los hábitos del sueño. Si se mantiene este problema, debe valorarse el uso de psicoestimulantes de menor duración. También se puede plantear el cambio a otra alternativa terapéutica o, en el caso de no ser

esto posible, el uso simultáneo de inductores del sueño (melatonina, clonidina o antihistamínicos).

En una minoría de pacientes pueden agravarse los tics o aparecer *de novo*. En este caso, se podría plantear la disminución de la dosis del tratamiento y, en caso de no lograr efectividad, cambiar a otra alternativa terapéutica (a veces la combinación con un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos también puede ser una opción). En pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette, el uso de psicoestimulantes debe considerarse con precaución, pues en algunos casos podrían empeorar los tics, si bien también se han asociado –especialmente el metilfenidato– con una mejora a nivel de atención o conducta (Osland *et al.*, 2018).

Desde el punto de vista de la **seguridad cardiovascular**, se debe considerar que los tratamientos psicoestimulantes pueden incrementar discretamente la frecuencia cardiaca (media < 5 latidos por minuto, lpm) y la presión arterial (media < 5 mm Hg). Es recomendable valorar estos indicadores periódicamente, no siendo necesario hacer ningún electrocardiograma de forma rutinaria cuando se va a iniciar el tratamiento, siempre que no haya antecedentes personales o familiares de riesgo.

FÁRMACOS NO ESTIMULANTES

Las medicaciones no estimulantes ejercen su acción principalmente sobre la NA. Como hemos descrito previamente, la NA también tiene un papel importante en el TDAH, de ahí la efectividad de los tratamientos de acción adrenérgica.

De los fármacos no estimulantes empleados en TDAH, solo atomoxetina y guanfacina tienen indicación específica en España para el tratamiento del TDAH.

Atomoxetina

Atomoxetina (Figura 4) fue el primer fármaco no estimulante autorizado en nuestro entorno para el tratamiento del TDAH. Está aprobado en niños a partir de 6, adolescentes y adultos.

Es un **inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina** (ISRN). Actúa mediante la inhibición del transportador de NA presináptico (NAT), favoreciendo la difusión en el córtex prefrontal de NA y de dopamina a través de receptores postsinápticos que se encuentran en las terminaciones dendríticas. Al haber pocos transportadores de DA en la corteza prefrontal, el NAT puede recaptar también DA, motivo por el cual la inhibición de NAT también aumenta la neurotransmisión de dopamina en la corteza prefrontal de forma indirecta. De la misma manera, un menor número de transportadores de noradrenalina en el núcleo *accumbens* hace que la atomoxetina no aumente los niveles de NA y DA en dicha área, que interviene en la respuesta a sustancias de abuso y en el sistema de recompensa con la consecuencia de un menor riesgo de abuso. Tampoco aumenta los niveles de DA en el estriado (implicado en el control de movimientos), por lo que no favorece la aparición de tics o su empeoramiento.

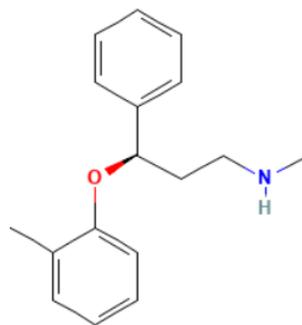


Figura 4. Estructura química de la atomoxetina.

La atomoxetina se absorbe rápidamente y casi en su totalidad por vía oral, no dependiendo de la ingesta alimentaria. Alcanza una concentración máxima a las 1-2 horas de la administración oral. La biodisponibilidad tras la administración oral varía entre el 63 % y el 94 %, según las diferencias interindividuales del primer paso metabólico. Tiene una vida media plasmática de 3,6 horas en metabolizadores rápidos (7 % pacientes de raza caucásica) y hasta 21 horas en metabolizadores lentos (2 % raza afroamericana). Se metaboliza en el hígado a través del CYP 2D6 y se excreta por la orina más del 80 %. La 4-hidroxiatomoxetina es su metabolito activo.

Desde su comercialización (EE.UU. en 2002) son múltiples los estudios que avalan su

eficacia frente a placebo (Radonjić *et al.*, 2023). Produce mejoría en los síntomas nucleares del TDAH: inatención, impulsividad e hiperactividad en 8-9 semanas de tratamiento con una dosis media de 1,17 mg/kg/día. No se encuentran diferencias en la tasa de respuesta al tratamiento con atomoxetina o tiempo de respuesta entre niños y adolescentes, considerándose igualmente **efectiva y tolerada** en ambos grupos. Sí se observó mayor incidencia de algunos efectos secundarios en niños frente a adolescentes, como somnolencia o cefalea. Hay evidencias de que tanto en niños como en adolescentes la respuesta a atomoxetina en los síntomas de TDAH aumenta con el **tiempo de tratamiento**, con resultados que sugieren mayor efecto a partir de las 12 semanas de tratamiento.

Aunque diversos ensayos clínicos en adultos con TDAH tratados con atomoxetina han demostrado que tiene un efecto clínicamente significativo en **adultos** con TDAH tanto en la reducción de síntomas como en la mejoría de la funcionalidad (véase, por ejemplo, Durell *et al.*, 2013 o Asherson *et al.*, 2014), en un metaanálisis que incluyó 12 estudios aleatorizados y controlados con placebo, se encontró que el efecto sobre la sintomatología era de escasa magnitud, mientras que la probabilidad de discontinuación fue notablemente superior respecto a placebo (Cunill *et al.*, 2013).

El efecto terapéutico puede objetivarse desde la primera semana, con una mejoría mantenida durante 4-12 semanas. Si esto no ocurre en el plazo de 6-8 semanas puede que se requiera de un aumento de dosis o que no haya respuesta. En tal caso habría que plantearse el cambio de tratamiento. Se debe valorar si es efectivo a partir de 12 semanas de tratamiento a dosis óptimas (1,2 mg/kg/día), ya que su efectividad puede tener un inicio lento. También se debe valorar la posibilidad de no adherencia al tratamiento, debiendo informar al paciente y familiares. Ante la respuesta parcial o resistencia al tratamiento se han estudiado combinaciones con metilfenidato o lisdexanfetamina, buscando la potenciación del efecto terapéutico de atomoxetina en pacientes con TDAH.

Aunque sigue considerándose el metilfenidato como una opción de primera línea (salvo excepciones) y la eficacia de la atomoxetina

parece algo menor que la de los psicoestimulantes, en pacientes con TDAH y presencia de trastorno de ansiedad, abuso de sustancias o tics, la atomoxetina parece mostrar ventajas frente al metilfenidato.

La atomoxetina se encuentra disponible en España en cápsulas para administración oral, con dosis de 10, 18, 25, 40, 60, 80 o 100 mg, así como en solución oral con una concentración de 4 mg/ml. Se recomienda iniciar con una dosis de 0,3-0,5 mg/kg para ajustar la dosis a lo largo de las tres semanas siguientes, hasta la dosis máxima de 1,8 mg/kg. La dosis recomendada en niños es de 1,2 mg/kg/día (por debajo de 70 kg de peso). Un tratamiento iniciado en la infancia puede continuarse en la adolescencia y edad adulta si se observan beneficios a largo plazo. La dosis recomendada en adultos sería de entre 60 y 120 mg/día, siendo la dosificación más frecuentemente usada en los estudios de 90 mg/día.

Dividir la dosis en dos tomas diarias puede favorecer la tolerancia y reducir la incidencia de efectos adversos. En personas con antecedentes de intolerancia a fármacos, valorar una introducción más paulatina de la atomoxetina según tolerancia y efectividad para evitar posibles efectos secundarios. Podrían ser particularmente sensibles aquellos pacientes con déficit en la enzima que metaboliza la atomoxetina (**metabolizadores lentos de CYP2D6**).

En algunas situaciones clínicas conviene tener precaución, por ejemplo en caso de insuficiencia renal (aunque no precisa de ajuste de dosis), hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca u otra enfermedad cardíaca o vascular cerebral. Estaría contraindicado su uso en presencia de cardiopatía estructural. Ante la presencia de **insuficiencia hepática** conviene reducir la dosis (al 50 % de la dosis inicial si moderada, al 25 % si afectación grave). Está contraindicado su uso en caso de glaucoma de ángulo estrecho.

Las interacciones farmacocinéticas más importantes se relacionan con la administración concomitante de fármacos que comparten vía de metabolización a través del citocromo P450, que puede provocar, según el caso, un efecto inductor o inhibidor del metabolismo de atomoxetina. Así, puede ser necesario

reducir la dosis de atomoxetina al administrarla con ISRS como fluoxetina o paroxetina, que se comportan como inhibidores enzimáticos.

La atomoxetina es un fármaco seguro y en general bien tolerado. La tasa de **efectos secundarios** (5 % o superior) es reducida con respecto a otros tratamientos con similares mecanismos de acción (inhibidores de las monoaminas), debido a que muestra escasa afinidad por los sistemas serotoninérgico, alfa-1 y 2 adrenérgico, histaminérgico, muscarínico y colinérgico. La mayoría sus efectos adversos son transitorios, dosis-dependientes y suelen remitir con el tiempo o ceden tras la interrupción del tratamiento.

De presentarse efectos adversos serían sobre todo de tipo digestivo (sequedad de boca, náuseas, vómitos, epigastralgia, estreñimiento, dispepsia o hiporexia). No se ha podido correlacionar de forma clara que el tratamiento con atomoxetina afecte al crecimiento directamente ni de forma mantenida. No obstante, se debe monitorizar altura y peso durante el tratamiento y se considerará la interrupción del tratamiento en caso de crecimiento o ganancia de peso no satisfactoria. Se ha descrito algún caso aislado de afectación hepática grave, atribuyéndose a reacción idiosincrásica, pero no se incluye entre las recomendaciones la necesidad de control analítico. Otros efectos menos frecuentes son sedación, cansancio (sobre todo en niños), insomnio, ansiedad, agitación, irritabilidad, activación ocasional de ideación y conducta suicida (hay controversia con respecto a si la atomoxetina aumenta el riesgo autolítico o esto es derivado de un trastorno comórbido).

También puede producir efectos sobre la **función cardiovascular**, como aumento de la frecuencia cardíaca (incremento de 6-9 lpm), aumento de la tensión arterial (incremento de 2-4 mm Hg), hipotensión ortostática y mareos. Conviene controlar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se inicia el tratamiento y hasta que se haya estabilizado la dosis.

La atomoxetina aporta algunas **ventajas** frente a tratamientos psicoestimulantes por su perfil de seguridad y eficacia. Su vida media más larga posibilita una toma diaria (o cada 12

horas), favoreciendo la adherencia terapéutica, se asocia con menor frecuencia de hiporexia (disminución del apetito) o insomnio y no presenta potencial de abuso. Asimismo, es un tratamiento a tener en cuenta cuando los psicoestimulantes no son bien tolerados, ante la ausencia de respuesta a los mismos o en casos refractarios y si se presentan comorbilidades asociadas al TDAH, sobre todo trastornos de ansiedad, tics o síndrome de Gilles de la Tourette. Algunos estudios de los inhibidores del transportador de noradrenalina (NET, por sus siglas en inglés) indican mejoría tanto en los síntomas de TDAH como de ansiedad, y otros estudios indican mejoría tanto en TDAH como en abuso de alcohol, o ante la posibilidad de un potencial abuso de psicoestimulantes.

Guanfacina

La **guanfacina de liberación prolongada** constituye una alternativa en el tratamiento del TDAH. Está indicada para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes de 6 a 17 años cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces.

No se conoce del todo el mecanismo de acción de la guanfacina en el TDAH. Se trata de un agonista selectivo de los receptores α_{2A} que modula la liberación de NA. Los receptores sobre los que actúa se localizan principalmente en las neuronas postsinápticas de la corteza prefrontal y en el *locus coeruleus*, las cuales participan en la regulación de las funciones cognitivas. A través de este mecanismo, estudios *in vitro* han demostrado que la guanfacina incrementa parámetros asociados a una mayor eficiencia de transmisión, como son la longitud y densidad, además de promover la maduración dendrítica.

La guanfacina (**Figura 5**) se administra por vía oral, siendo su biodisponibilidad del 80 %, mientras que la concentración máxima se alcanza a las 1-4 horas de la administración. Se puede tomar con o sin comida, pero no se debe administrar con comidas ricas en grasas, ya que se ha demostrado que las comidas ricas en grasas pueden aumentar la exposición al fármaco al favorecer su absorción (se ha estimado un incremento de la concentración máxima de entre el 40 % y el 75 %). Su vida media varía desde 10 hasta 30 horas (promedio 17

horas), aunque en los pacientes más jóvenes puede presentar una semivida más corta (13-14 horas).

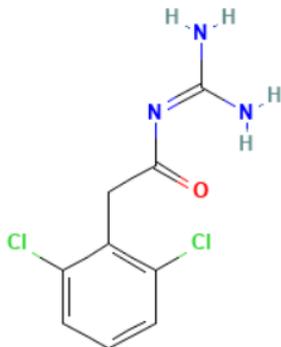


Figura 5. Estructura química de la guanfacina.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de la guanfacina en niños y adolescentes con TDAH tanto a corto como a largo plazo, resultando más eficaz que placebo tanto en las primeras 10 semanas de tratamiento (razón de riesgos o RR: 1,78) como a partir de la semana 10 (RR: 1,57) (Yu *et al.*, 2023). La respuesta al tratamiento se produce desde la semana 3-5, con una respuesta más rápida en los pacientes afectados por TDAH subtipo combinado (inatento e hiperactivo), pero igualmente significativa en el grupo de inatentos.

Se ha demostrado su eficacia tanto en monoterapia, una vez al día, como en tratamiento coadyuvante con estimulantes, cuando había una respuesta subóptima al tratamiento previo con los mismos. Además, no se observaron diferencias en seguridad y tolerabilidad al comparar el tratamiento combinado a la monoterapia.

La guanfacina se presenta en comprimidos orales de liberación prolongada de 1, 2, 3 y 4 mg. Se inicia el tratamiento con 1 mg una vez al día, por la mañana o al acostarse; se recomienda aumentar después de 3-4 semanas hasta 3 mg por vía oral si es necesario. Se han utilizado dosis más altas, pero las reacciones adversas aumentan notablemente. La dosis máxima aconsejada es de 4 mg en niños y de 7 mg en adolescentes una vez al día. Si el tratamiento se va a suspender, reducir la dosis durante varios días para evitar los síntomas de abstinencia (aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial).

En los estudios clínicos realizados tanto a corto como a largo plazo se observaron efectos adversos similares. Los más comunes, en más del 5 % de las personas tratadas, fueron: sedación, somnolencia, cefalea, fatiga, dolor abdominal superior, boca seca, letargia, pirexia, disminución de apetito, irritabilidad y náuseas, mayoritariamente leves o moderados.

Estos efectos adversos, así como la disminución de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, podrían atenuarse con la continuidad del tratamiento. El leve alargamiento del intervalo QT observado (media 5,3 ms) no tiene relevancia clínica conocida, y no obliga a realizar electrocardiograma de control, excepto si el niño presenta síntomas cardíacos o hay historia personal y familiar de cardiopatía, arritmias o QT largo.

El hecho de que la guanfacina de liberación prolongada presente una cobertura de acción de 24 horas con toma única en un horario flexible, que sea efectiva desde la tercera semana de tratamiento, el amplio espectro de acción sobre comorbilidades frecuentes en TDAH y el hecho de que, sin conocerse potencial de abuso, actúe favorablemente sobre otros consumos de sustancias, constituyen atributos significativos para ser tenida en cuenta como una opción terapéutica de interés en el tratamiento del TDAH, que supone la primera causa de consulta en psiquiatría infantil.

TRATAMIENTO DEL TDAH CON TRASTORNOS ASOCIADOS

En pacientes con comorbilidades, riesgo de abuso, reacciones adversas intolerables a la medicación o falta de respuesta al tratamiento con los fármacos oficialmente autorizados, puede plantearse el empleo de otros medicamentos, ya sea en sustitución de estos o en asociación.

Algunos antidepresivos y agonistas de receptores adrenérgicos α_{2A} son fármacos que se han estudiado como alternativa en estos casos.

Clonidina

La clonidina es, al igual que la guanfacina, un agonista selectivo de los receptores α_{2A} ,

autorizada en España como antihipertensivo. Mejora los síntomas de hiperactividad y agresividad, añadiendo un efecto sedativo, pero no cuenta con indicación específica en TDAH. También supone una ventaja en otras comorbilidades que se pueden asociar al TDAH, por ejemplo en niños con autismo (sobre todo cuando imperan síntomas de agresividad e hiperactividad), con tics o trastorno Gilles de la Tourette o en pacientes con abuso previo de sustancias. Las reacciones adversas y complicaciones son parecidas a las de la guanfacina, y hay que tener en cuenta las mismas precauciones.

La dosis recomendada generalmente oscila entre 0,003 y 0,01 mg/kg/día. En España, la única presentación comercializada contiene una dosis 0,15 mg en forma de comprimidos orales de liberación inmediata. Se recomienda iniciar a una dosis de 0,05 mg/día (un tercio del comprimido) por la noche durante una semana y, si hay buena tolerancia, ir añadiendo un tercio de comprimido, primero en el desayuno y después, en la siguiente semana, otro tercio en la comida, hasta alcanzar la dosis mínima eficaz.

Bupropión

El bupropión es un agonista dopaminérgico y noradrenérgico que actúa mediante una inhibición débil de la recaptación de NA y DA en la neurona presináptica (bloqueo de NET y DAT, a diferencia de atomoxetina, que solo inhibe NET), aumentando la concentración de ambos en el espacio sináptico. Está autorizado como antidepresivo y en el tratamiento de deshabituación de nicotina, por lo que en TDAH únicamente se utiliza *off-label*. Tiene la capacidad de ocupar el DAT en el estriado y núcleo *accumbens*, disminuyendo el *craving*, pero sin llegar a un potencial de abuso. Aunque no está aprobado para TDAH en España, podría ser eficaz en la mejora de síntomas de hiperactividad e impulsividad, sobre todo en **adultos con TDAH y bajos niveles de NA y DA en la corteza prefrontal**, si bien su efecto es de menor magnitud que el que se obtiene con psicoestimulantes (Catalá-López *et al*, 2017). La prescripción en población infantil es más compleja, aunque hay estudios que sugieren que podría ser eficaz en casos de **TDAH y depresión comórbidos**.

En niños, la dosis habitual sería hasta 6 mg/kg/día, siendo la pauta óptima de 150 mg/día. La dosis máxima en niños de edad preescolar es de 250 mg/día y de 300-400 mg/día en adolescentes y adultos. Repartir la dosis en dos tomas diarias puede reducir la posibilidad de aparición de efectos secundarios.

El inicio de la acción terapéutica puede tardar entre 2 y 4 semanas en aparecer. En caso de no objetarse efecto en las primeras semanas, puede ser necesario aumentar la dosis. Si en este caso no se observa respuesta, se debe considerar cambio a otro agente o combinar con otro fármaco, como mirtazapina o atomoxetina.

Sus efectos secundarios suelen ser inmediatos y transitorios. Entre ellos se han descrito temblor, mareo, cefalea, ansiedad e insomnio como consecuencia de la acción noradrenérgica y dopaminérgica en ciertas áreas cerebrales. La acción de la NA a nivel periférico puede producir efectos simpáticos y parasimpáticos, como boca seca, náuseas, abdominalgia, estreñimiento, sudoración y disminución del apetito (está contraindicado si existe trastorno de la conducta alimentaria). Puede disminuir el umbral convulsivo, sobre todo si se supera la dosis recomendada o se combina con otros fármacos que aumentan el riesgo de crisis comiciales, como antidepresivos tricíclicos, litio o algunos antipsicóticos, y está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia.

Reboxetina

La reboxetina fue el **primer inhibidor selectivo de la recaptación de NA** (ISRN) comercializado en Europa como antidepresivo. No está autorizado como tratamiento del TDAH y hay poca evidencia en la literatura científica de la efectividad de la reboxetina en esta indicación, pudiendo estar limitado su desarrollo en la investigación al no estar comercializada en EE.UU. Sin embargo, es una medicación segura y bien tolerada. La evidencia disponible apunta hacia una opción terapéutica prometedora para pacientes con TDAH sin trastorno comórbido ni retraso mental, sobre todo en adultos. Puede ser eficaz en niños con TDAH en el tratamiento a largo plazo cuando hay pobre respuesta o intolerancia al tratamiento inicial con metilfenidato.

La dosis recomendada (fuera de ficha técnica) es de 4 mg/día (2 mg dos veces al día), pudiendo incrementarse en la segunda semana hasta 8 mg/día en dosis de 4 mg dos veces al día. La dosis máxima diaria habitual es 10 mg.

Venlafaxina

La venlafaxina fue el primer **inhibidor de la recaptación de 5-HT y NA** que se comercializó en EE.UU., aumentando la neurotransmisión de serotonina, noradrenalina y dopamina. Bloquea los transportadores de 5-HT, NA y débilmente de DA. Está autorizado como antidepresivo y actualmente no está aprobado para el TDAH. La venlafaxina puede ser considerada como tratamiento del TDAH cuando los pacientes no pueden tolerar o no responden a estimulantes, antidepresivos tricíclicos o bupropión.

El efecto terapéutico tarda en visualizarse entre 6 y 8 semanas. En niños se recomienda iniciar con una dosis de 1 mg/kg/día, aumentando a 3 mg/kg/día en una semana hasta una dosis máxima de 6 mg/kg/día si presenta buena tolerancia (dosis máxima de 150 mg/día). La dosis inicial en adultos suele ser de 37,5 mg/día (liberación prolongada) o 25-50 mg, dividida en 2-3 tomas (liberación inmediata), aumentándose a 75 mg/día tras la primera semana, con incrementos no mayores de 75 mg cada 4 días hasta alcanzar la eficacia deseada (y tras comprobar tolerancia a dosis de 75 mg/día varias semanas), llegando a una dosis máxima recomendada de 225 mg/día. La dosis máxima establecida es 375 mg/día. La formulación *retard* permite una administración al día.

Antidepresivos tricíclicos (ADT)

Los ADT tienen acciones inhibitorias de la recaptación de NA y **aumentan los niveles de NA y 5-HT** en la hendidura sináptica. Usados principalmente como antidepresivos, también se emplean en el tratamiento del dolor crónico o en cuadros de enuresis nocturna, pero no cuentan con indicación autorizada en TDAH. Dentro de los fármacos no autorizados por la FDA o la EMA para el TDAH, los ADT son los que disponen de mayor evidencia científica sobre su eficacia en comparación con otros grupos farmacológicos. Sin embargo, su uso queda

limitado por su perfil de **efectos adversos** de tipo cardiovascular y posible letalidad en caso de sobredosis. Superados por los fármacos utilizados actualmente, los ADT han quedado como opción de tercera línea para el tratamiento de TDAH.

Dentro de los ADT, se ha visto que la desipramina es la que presenta una mayor magnitud del efecto en comparación con placebo (Santos *et al.*, 2021). La desipramina no está disponible en España y hay que solicitarla como medicación extranjera con uso compasivo. Se han descrito casos de muerte súbita en niños y adolescentes con desipramina.

Además de arritmias cardíacas, alteración de la conducción cardíaca e hipotensión, pueden producir otros efectos adversos derivados del bloqueo en la recaptación de acetilcolina (visión borrosa, boca seca, estreñimiento, alteraciones cognitivas...) o histaminérgica (sedación). Se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, así como realizar una historia clínica detallada en relación a posible patología cardiovascular. Conviene introducirlos progresivamente y hacer aumentos graduales hasta comprobar tolerancia.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

La **terapia cognitivo-conductual** parece más eficaz que otras psicoterapias, como la rehabilitación cognitiva o las técnicas de relajación en pacientes adultos con TDAH.

La **terapia de modificación de conducta** se basa en el uso contingente de reforzadores y castigos. En las familias con hijos con TDAH se pueden trabajar aspectos como el establecimiento de normas y límites, el entrenamiento en hábitos positivos, la modificación de conductas disruptivas y el entrenamiento en conductas. Son técnicas habituales la "economía de fichas", el refuerzo positivo, el tiempo fuera, la sobrecorrección y la extinción.

El modelo **cognitivo-conductual** enfatiza el papel de los pensamientos y creencias desadaptativas. El uso de técnicas cognitivas está muy

extendido en la intervención sobre los síntomas del TDAH en niños. Como ejemplo, se utilizan programas de entrenamiento autoinstruccional (especialmente indicado para el programa cognitivo de niños impulsivos entre los 6 y 12 años), técnicas de autocontrol, de inhibición de respuesta y de resolución de problemas.

Para entender la conducta y la experiencia de un miembro de la familia, hay que considerar la del resto de los miembros y la dinámica de la familia. En consecuencia, la resolución del problema implica cambios en el sistema familiar, y no simplemente una modificación directa de las conductas problemáticas del paciente. La **terapia familiar** da a los niños protagonismo en el proceso, enganándoles desde un principio en la entrevista, hablando con ellos y no solamente sobre ellos. Propone revalorizar el papel de los padres como agentes de cambio, así como aprovechar los recursos que los niños ofrecen para el trabajo terapéutico con ellos. Se utilizan técnicas como “tareas para casa”, que promueven interacciones positivas y emocionalmente más cercanas, identificar cuál es el denominador común de los intentos ineficaces de solución de los padres, bloquearlo, proponer una actuación

diferente o propiciar que los padres del niño con TDAH recuperen su espacio como pareja.

Atendiendo a los modelos neuropsicológicos que ya hemos comentado sobre el TDAH, sabemos que hay afectación del área prefrontal derecha en el control de las respuestas inhibitorias y del área prefrontal dorsolateral izquierda en la modulación de la atención selectiva. Es por esto que los niños con TDAH y alteraciones de las funciones ejecutivas deberían recibir un entrenamiento que refuerce estos aspectos desde el momento del diagnóstico con el objetivo de mejorar su condición.

La **rehabilitación cognitiva** es la aplicación de procedimientos y técnicas con el fin de que las personas con un déficit en alguna o varias de las funciones cognitivas puedan adquirir un nivel óptimo del desempeño de estas. En el TDAH, ayuda a habilitar las funciones defectuosas presentes, que pueden consolidar los efectos a corto plazo obtenidos con otras técnicas. Además, hoy en día contamos con **programas informáticos** diseñados para mejorar la función ejecutiva de sus usuarios mediante ejercicios presentados de forma lúdica y dinámica.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, contribuyen al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a las personas con TDAH. Los medicamentos usados en el tratamiento de este trastorno están disponibles para su dispensación en la farmacia comunitaria, de modo que cobra aquí especial relevancia el papel que el farmacéutico comunitario puede jugar en pro de la Salud Pública.

Con su integración efectiva en el primer nivel asistencial del Sistema Nacional de Salud, la farmacia comunitaria adquiere gran importancia en el manejo de los pacientes con TDAH. Se trata del establecimiento sanitario más accesible (sin necesidad de cita previa), ubicuo y cercano, por el que pasan diariamente más de 2 millones de personas y desde donde se ofrecen más de 182 millones de consejos sanitarios al año. Cuando no se trata de una situación de urgencia, para el paciente es más fácil, cómodo y rápido acudir a una farmacia, abierta durante un amplio horario y con guardias periódicas; todo ello, sin perjuicio de los necesarios controles médicos que cada paciente requiera. De ahí que la red española de más de 22 000 farmacias comunitarias en la que trabajan más de 55 000 farmacéuticos resulte especialmente interesante como centro de divulgación para transmitir una información científicamente rigurosa y adaptada a cada paciente.

El farmacéutico, especialmente a nivel comunitario, deberá tener en cuenta que el abordaje terapéutico para el TDAH es complejo, dada la heterogeneidad del trastorno y sus posibles comorbilidades. El tratamiento farmacológico se debe iniciar cuando los síntomas de TDAH producen al paciente una clara disfunción (social, académica, laboral, anímica y/o en su calidad de vida). Además del tratamiento farmacológico, no debemos olvidar las medidas psicoeducativas y el tratamiento psicoterapéutico, sobre todo ante la aparición de otros trastornos coexistentes. La elección de un tratamiento ajustado a las necesidades específicas del paciente permite optimizar los resultados de los programas de intervención.

Los tratamientos farmacológicos actuales para el TDAH –principalmente, los basados en

psicoestimulantes, que se establecen como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes– se consideran generalmente efectivos y seguros, a corto y largo plazo. En general, los efectos adversos de los tratamientos actuales son escasos, y es excepcional que obliguen a la retirada del tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico puede realizarse con fármacos psicoestimulantes (metilfenidato y lisdexanfetamina) y no psicoestimulantes (atomoxetina y guanfacina). El primer grupo es el más utilizado en la práctica clínica habitual, por su efectividad desde el primer día de administración.

La atomoxetina fue el primer tratamiento no estimulante aprobado para TDAH en España, surgiendo como alternativa a los estimulantes. Ha demostrado su eficacia y tolerabilidad tanto en niños como en adolescentes y adultos. Aunque el metilfenidato es la primera opción farmacológica en TDAH en términos generales, en presencia de comorbilidades como trastorno de ansiedad, tics o riesgo de abuso de sustancias la atomoxetina aportaría beneficios sobre el tratamiento con metilfenidato y sería el fármaco de elección.

La guanfacina de liberación prolongada ha demostrado características diferenciales frente a otros fármacos disponibles para el TDAH (estimulantes y no estimulantes) y, sobre todo, en TDAH comórbido podría constituir un tratamiento de elección prometedor.

Además de los fármacos de primera línea según las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de TDAH (metilfenidato, lisdexanfetamina, atomoxetina y guanfacina), hay otros fármacos de segunda y tercera línea que pueden ser de utilidad cuando este se presenta de forma comórbida junto a agresividad o tics, depresión, intolerancia a dichos tratamientos o en casos refractarios.

Entre las recomendaciones generales que el farmacéutico comunitario puede ofrecer a los pacientes con TDAH y sus familiares y cuidadores podemos destacar:

- No suspender la medicación sin antes informar a su profesional de referencia. En algunos casos, la suspensión brusca de algunos de los

tratamientos puede tener consecuencias importantes. Por ejemplo, se encuentra descrita la posible aparición de depresión grave tras la retirada de metilfenidato cuando se ha producido un consumo abusivo, o la manifestación de síntomas de abstinencia tras la retirada de guanfacina.

- Es de gran importancia que el farmacéutico que atiende a los pacientes y/o familiares o cuidadores, cuando van a retirar sus tratamientos a la farmacia, se involucre informando sobre los efectos de la medicación, detectando posibles problemas de la misma, aconsejando actuaciones determinadas y derivando al médico cuando sea necesario.
- Evitar el uso de bebidas con cafeína y teína, con efecto estimulante. En niños y adolescentes las bebidas estimulantes están totalmente contraindicadas.
- La práctica de ejercicio físico de manera regular y adaptada a la situación de cada persona.
- Cuidar la higiene del sueño, tratando de mantener una rutina en los horarios. Esto ayuda además a que el funcionamiento por las mañanas sea más fluido, menos tenso y más efectivo.

Además de estos consejos, en el acto de dispensación el farmacéutico podrá verificar que la prescripción es adecuada y se adecúa a las guías de práctica clínica y ofrecerá información suficiente para asegurar que los pacientes, familiares o cuidadores comprenden el modo de administración del medicamento prescrito. Durante la dispensación, también se puede ofrecer mayor información sobre el trastorno y cómo el tratamiento puede resultar de ayuda.

Teniendo en cuenta que los fármacos más comúnmente empleados son metilfenidato, lis-dexanfetamina –psicoestimulantes–, atomoxetina y guanfacina –no estimulantes– el farmacéutico deberá estar familiarizado con los aspectos farmacológicos de estos tratamientos para ofrecer la información necesaria

a pacientes y cuidadores y realizar un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**.

En el caso del metilfenidato, probablemente el fármaco más empleado al considerarse de primera línea, se explicitará a pacientes y cuidadores si se trata de un medicamento de liberación inmediata y prolongada y la importancia de tomar el medicamento en el momento indicado y, especialmente en el caso de las formas de liberación prolongada, administrándolo sin romper, triturar o masticar.

Tanto el metilfenidato como la lis-dexanfetamina son derivados de la anfetamina y, por tanto, pueden presentar efectos anorexígenos. Por ello, además del control rutinario que se deberá establecer por parte del médico de atención primaria o del especialista, la farmacia puede servir como un espacio idóneo para controlar el crecimiento de los niños en desarrollo, midiendo con regularidad peso y altura. Además, pueden producir efectos cardiovasculares –aumento de la presión arterial o palpitaciones– sobre los que también se puede establecer un control rutinario en la farmacia comunitaria.

Respecto a los fármacos no estimulantes, es importante advertir que el efecto puede tardar unas semanas en aparecer, especialmente en el caso de la atomoxetina y que, por tanto, la ausencia de efecto inmediato no debe motivar la discontinuación del tratamiento. En el caso de la guanfacina, la interrupción brusca podría llevar a síntomas de rebote, por lo que el medicamento siempre se deberá retirar de manera gradual.

Incidir sobre estos elementos favorecerá una adecuada **adherencia terapéutica**, un aspecto que puede ser un desafío debido a las características inherentes del TDAH, como falta de atención e impulsividad. El ofrecimiento de información clara, asegurar que el paciente y sus cuidadores comprenden los objetivos del tratamiento o el establecimiento de visitas regulares para monitorizar el progreso pueden ser estrategias que contribuyan a optimizar los resultados de la farmacoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- **Albajara Sáenz A, Villemonteix T, Massat I.** Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61(4): 399-405. DOI: 10.1111/dmcn.14050.
- **Asherson P, Bushe C, Saylor K, Tanaka Y, Deberdt W, Upadhyaya H.** Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: an integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. *J Psychopharmacol.* 2014; 28(9): 837-46. DOI: 10.1177/0269881114542453.
- **Asociación Americana de Psiquiatría (AAP).** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®). 2014. 5ª Ed. Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría.
- **Ayano G, Tsegay L, Gizachew Y, Necho M, Yohannes K, Abraha M et al.** Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in adults: Umbrella review of evidence generated across the globe. *Psychiatry Res.* 2023; 328: 115449. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115449. Errata en: *Psychiatry Res.* 2023; 330: 115578. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115578.
- **Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D 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(7): e0180355. DOI: 10.1371/journal.pone.0180355.
- **Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S.** 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(9): 727-38. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4.
- **Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D.** Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22(9): 961-9. DOI: 10.1002/pds.3473.
- **Dekkers TJ, Hornstra R, van der Oord S, Luman M, Hoekstra PJ, Groenman AP et al.** Meta-analysis: Which Components of Parent Training Work for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2022; 61(4): 478-94. DOI: 10.1016/j.jaac.2021.06.015.
- **Durell TM, Adler LA, Williams DW, Deldar A, McGough JJ, Glaser PE et al.** Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(1): 45-54. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31827d8a23. Errata en: *J Clin Psychopharmacol.* 2014; 34(4): 542-3.
- **Gallo EF, Posner J.** Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(6): 555-67. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00096-1.
- **Jahan S, Loehr MM.** Managing Growth Deceleration Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Stimulant-Induced Appetite Suppression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2024; S0890-8567(24)00117-5. DOI: 10.1016/j.jaac.2024.03.001.
- **Kaminski A, Xie H, Hawkins B, Vaidya CJ.** Change in Striatal Functional Connectivity Networks Across Two Years Due to Stimulant Exposure in Childhood ADHD: Results from the ABCD Sample. *medRxiv [Preprint].* 2024: 2024.03.18.24304470. DOI: 10.1101/2024.03.18.24304470.
- **Kazda L, Bell K, Thomas R, McGeechan K, Sims R, Barratt A.** Overdiagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Scoping Review. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(4): e215335. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5335.
- **Martínez Núñez B, Graell Berna M.** Terapéutica del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastornos asociados. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 323-342.
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline [NG87]. 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>.
- **Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T.** Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 6(6): CD007990. DOI: 10.1002/14651858.CD007990.pub3.
- **Radonjić NV, Bellato A, Khoury NM, Cortese S, Faraone SV.** Nonstimulant Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults: Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs.* 2023 May;37(5): 381-97. DOI: 10.1007/s40263-023-01005-8.
- **Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH et al.** The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2023; 49(1): 48. DOI: 10.1186/s13052-023-01456-1.
- **Santos GM, Santos EM, Mendes GD, Fragoso YD, Souza MR, Martimbianco ALC.** A review of Cochrane reviews on pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *Dement Neuropsychol.* 2021; 15(4): 421-7. DOI: 10.1590/1980-57642021dn15-040001.
- **Storebø OJ, Gluud C.** Methylphenidate for ADHD rejected from the WHO Essential Medicines List due to uncertainties in benefit-harm profile. *BMJ Evid Based Med.* 2020; bmjebm-2019-111328. DOI: 10.1136/bmjebm-2019-111328.
- **Turan S, Ermiş Ç, Pereira-Sanchez V, Tunctürk M, Pekcanlar AA.** ADHD and Drug Holidays: Effects on Anthropometric Changes during Methylphenidate Treatment. *Psychopharmacol Bull.* 2021; 51(3): 10-26.
- **Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W.** Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016. *JAMA Netw Open.* 2018; 1(4): e181471. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1471.
- **Yu S, Shen S, Tao M.** Guanfacine for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2023; 33(2): 40-50. DOI: 10.1089/cap.2022.0038.