



AEPNYA

Actualizaciones en etiopatogenia

Neurodevelopmental abnormalities in ADHD.

Abnormal Functional Connectivity in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

Pre- and perinatal risk factors in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

Actualizaciones en clínica y diagnóstico

Executive function deficits in preschool children with ADHD and DBD.

Response-time variability is related to parent ratings of inattention, hyperactivity, and executive function.

Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children.

Examination of neurological subtle signs in ADHD as a clinical tool for the diagnosis and their relationship to spatial working memory.

Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents.

Actualizaciones en tratamiento

Remission in Children and Adolescents Diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder via an Effective and Tolerable Titration Scheme for Osmotic Release Oral System Methylphenidate.

The effects of stimulant medication on working memory functional connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder.

Differential Sensivity to Psychostimulants Across Prefrontal Cognitive Tasks: Differential Involvement of Noradrenergic α 1- and α 2- Receptors.

ω -3 fatty acids produce a small improvement in ADHD symptoms in children compared with placebo.

Attention-deficit/hyperactivity disorder with oppositional defiant disorder in Swedish children – an open study of collaborative problem solving.

Insufficient evidence available on parent training programmes for ADHD in children.

Effect of Methylphenidate and/or Levodopa Combined with Physiotherapy on Mood and Cognition after Stroke: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial.

Actualizaciones en seguridad cardiovascular

Costs and benefits of targeted screening for causes of sudden cardiac death in children and adolescents

Use of ADHD drugs in children and young adults does not increase risk of serious cardiovascular adverse events compared with non-use.

How to predict the impact of methylphenidate on cardiovascular risk in children with Attention Deficit Disorder: Methylphenidate improves autonomic dysfunction in children with ADHD.

Coordinador: Dr. Óscar Herreros.

Comité

Dr. Francisco de Sande Díaz.

Dr. Josep Cornellà i Canals.

Dr. Belén Rubio Morell.

Dr. Kristian Naenen Hernani.

Dr. Francisco Ruiz Sanz.

Dr. Enrique Ortega García.

Dr. Antonio Pelaz Antolín.

Dr. Rafael de Burgos Marín.

Dr. Josué Monzón-Díaz.

Dr. Xavier Gastaminza Pérez

Cuadernos de lectura crítica en TDAH

Septiembre 2012

editorial
SELENE



PRESENTACIÓN

El interés en el campo de la Psiquiatría Infanto-Juvenil crece, a tenor del crecimiento de las publicaciones en este campo, a un ritmo imparable y en progresión en los últimos años. Tanto que se hace imposible abarcar dicho crecimiento en la actualidad, incluso si pretendemos centrarnos en áreas específicas. El TDAH es, probablemente, el trastorno que más crecimiento en investigaciones y publicaciones está experimentando.

La consecuencia de esta progresión es la aparición de centenares de artículos, con tal volumen de información que imposibilita su continuo seguimiento. Por otro lado, junto a investigaciones y publicaciones de gran relevancia, aparecen otras de menor valor, bien por consistir en replicaciones de estudios previos, bien por redundar en aspectos ya conocidos del TDAH. Tratando de disminuir modestamente esta dificultad, “Cuadernos de lectura crítica en TDAH” nace con la idea de facilitar la labor de actualización en este trastorno, presentando algunos estudios seleccionados con la mejor consideración de su Comité Editorial. Ni están todos los que son, ni probablemente sean todos los que están, al menos para ti, amable lector, pero esperamos al menos facilitar esa labor de actualización y suscitar nuevos intereses en estudios o temas quizás soslayados en el marasmo de tanta publicación.

Para ello, el Comité Editorial revisa continuamente la mayor parte de las revistas que publican artículos sobre el TDAH, y selecciona aquellos que a su criterio tienen mayor interés o son más novedosos. Una vez seleccionados, procedemos a resumirlos y comentar a su contenido, destacando aquello que los hace merecedores de haber sido escogidos. Al final aparece la referencia original, de modo que los lectores interesados puedan acudir directamente a la fuente.

Sinceramente esperamos que “Cuadernos de lectura crítica en TDAH” se convierta en un instrumento de utilidad en la actualización de conocimientos sobre el TDAH, sin que esto suponga al lector un esfuerzo considerable en tiempo y recursos.

Anormalidades del neurodesarrollo en el TDAH

RESUMEN

Se revisan los estudios de imagen, estructural y funcional, en sujetos con Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) con el propósito de recoger información sobre las anomalías del neurodesarrollo que caracterizan el trastorno. Los estudios de imagen estructural, particularmente aquellos con diseños longitudinales, sugieren que en el TDAH la maduración cerebral se retrasa algunos años. Sin embargo, un modelo de retraso madurativo es incompleto por sí solo: las diferencias asociadas a factores fenotípicos sugieren cursos alternativos, tales como la persistencia/remisión de los síntomas y la exposición al tratamiento psicoestimulante. Los hallazgos de los estudios de imagen funcional apuntan a múltiples loci con anomalías que no se limitan a los circuitos fronto-estriales, los cuales son importantes para la función ejecutiva y motivacional, sino que incluyen las cortezas parietal, temporal y motora, así como el cerebelo. No obstante, no puede extraerse de este trabajo una conclusión definitiva sobre retrasos madurativos o trayectorias alternativas, ya que los patrones de activación se ven influidos por factores tarea-específicos, que pueden inducir niveles variables de ejecución y estrategias a lo largo del desarrollo. Además, ningún estudio ha planteado diseños transversales ni longitudinales, sin los cuales no puede inferirse un origen en el desarrollo de las diferencias de activación. Así, las actuales pruebas funcionales de imagen con evocación de tareas proporcionan información sobre diferencias dinámicas o estado-dependientes más que sobre diferencias estables o rasgo-dependientes. Para el futuro, las pruebas fun-

cionales de imagen sin tareas prometen revelar información del neurodesarrollo mínimamente influenciada por diferencias de ejecución/de estrategia. Además, serán precisos estudios con diseños longitudinales que identifiquen fuentes de heterogeneidad fenotípica en la maduración cerebral y caractericen la relación entre función cerebral y propiedades estructurales subyacentes, para proporcionar una visión comprensiva de las anomalías del neurodesarrollo en el TDAH.

Comentario

El TDAH es un trastorno de inicio en la infancia que ancla sus orígenes en el neurodesarrollo. Su carácter dinámico, como lo es la propia infancia, dificulta caracterizar las posibles alteraciones anatómicas y/o funcionales del cerebro responsables del trastorno, al menos con los métodos clásicos de estudio del Sistema Nervioso Central. De igual modo, también impide valorar los hallazgos actuales de cara a dilucidar si se trata de un neurodesarrollo anormal, o normal pero retrasado (o ambos). Por último, a día de hoy incluso es difícil afirmar si los hallazgos conocidos en este terreno son causa o efecto del trastorno. Los nuevos avances en neuroimagen quizás lleguen para cubrir estos vacíos.

El autor revisa en este artículo los estudios de imagen estructural y funcional publicados sobre el TDAH hasta la fecha, en un intento (exitoso) de actualizar de forma asequible nuestros conocimientos en un aspecto de la investigación médica a veces demasiado complejo, por técnico, para poder entenderse por completo y en toda su importancia.

Los estudios de neuroimagen estructural se centran en las diferencias anatómicas, fundamentalmente volumétricas y de densidad, halladas en el cerebro de sujetos hiperquinéticos en comparación con controles sanos. En la actualidad, se sabe a través de ellos que los cerebros de los niños y adolescentes



con TDAH presentan volúmenes reducidos tanto de sustancia blanca como gris, así como un córtex cerebral más delgado, apuntando todo ello a un retraso madurativo causal. Parece haber también una línea madurativa anormal, que se refleja en alteraciones en el núcleo caudado y en la corteza frontal. Por otra parte, parece haber diferencias madurativas en las cortezas parietal y frontal en la adolescencia, dependientes de la persistencia o no de los síntomas y del tratamiento farmacológico estimulante previo.

Los estudios de neuroimagen de activación funcional indican diferencias respecto a los controles sanos bastante amplias: en las redes estriato-fronto-cerebelosas, límbico-frontales y parieto-temporales. Sin embargo, la inexistencia de estudios longitudinales de seguimiento con esta técnica dificulta extraer conclusiones de tales hallazgos.

Una técnica relativamente novedosa en este campo es el estudio de neuroimagen en estado de reposo, que refleja el nivel de funcionamiento de redes neurales que son independientes del estado cognitivo del sujeto, pero críticas para la organización funcional del cerebro. Estos estudios reflejan un estado anormal de conectividad neural funcional entre regiones del cerebro, independiente de la actividad cognitiva del sujeto. Ello apunta a una importancia central en el TDAH de las regiones cerebrales medial prefrontal y cíngulada posterior, zonas en las que se sitúan dichas redes.

En cualquier caso, y aunque los avances que estos estudios han revelado son de por sí importantes, es preciso, para extraer conclusiones más definitivas, esperar a un futuro (ojalá sea más cercano que lejano) en el que se desarrollen nuevos estudios con un número de sujetos mayor que los actuales, evaluaciones longitudinales de los mismos pacientes a lo largo del tiempo, y un estudio más exhaustivo del sujeto sano que permita valorar adecuadamente los hallazgos obtenidos en sujetos enfermos.

Autor del comentario

Dr. Óscar Herreros.

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Cita original

Vaidya CJ. Neurodevelopmental abnormalities in ADHD. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 9: 49-66.

Conectividad funcional anormal en niños con Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad

RESUMEN

Antecedentes: El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) típicamente se caracteriza por síntomas de in-

atención e hiperactividad / impulsividad, pero está aumentando el reconocimiento, también, de un déficit de la motivación. Esta neuropatología puede reflejar una disfunción de las redes de la atención y de la recompensa-motivación.

Métodos: para examinar esta hipótesis, se comparó la densidad de conectividad funcional en 247 pacientes diagnosticados de TDAH y 304 controles, niños con desarrollo típicamente normal, extraídos de una base de datos pública de resonancia magnética. Se cuantificó tanto el rango corto como el largo de densidad de conectividad funcional cerebral usando un enfoque ultrarrápido basado en los datos.

Resultados: Los niños con TDAH tienen una menor conectividad (en el rango corto y largo) en la región dorsal de la atención (córtex parietal superior), la región del modo por defecto (precuneus) y en el cerebelo, y mayor conectividad (rango corto) en regiones de recompensa-motivación (estriado ventral y córtex órbita-frontal) que los sujetos controles. En niños con TDAH, el córtex órbita-frontal (regiones implicadas en la atribución de relevancia) tenía mayor conectividad con regiones de recompensa-motivación (striatum y cíngulada anterior) y más baja conectividad con el córtex parietal superior (región implicada en los procesos de la atención).

Conclusiones: El aumento de conectividad entre regiones de recompensa-motivación y el decrecimiento de la conectividad con la región del modo por defecto y redes dorsales de la atención sugieren que las interacciones entre las vías del control y la recompensa en el TDAH están afectadas, pudiendo ser la causa de los déficits de atención y motivación en el TDAH.

Comentario

Son grandes los esfuerzos que se están realizando en la búsqueda de las bases biológicas de las enfermedades psiquiátricas. El TDAH no es una excepción en esta búsqueda. Las técnicas de neuroimagen, y en concreto la resonancia magnética funcional (RMf), han abierto nuevas vías de investigación en este sentido. El estudio de la conectividad funcional en estado de reposo mediante RMf es el caso del artículo. La conectividad funcional se define como la dependencia temporal de patrones de activación neuronal de regiones cerebrales que anatómicamente están separadas. Parece comprobado que las oscilaciones de baja frecuencia en la RMf en estado de reposo son debidas a actividad neuronal, si bien, como dicen los autores, habría que realizar correcciones por artefactos producidos por las oscilaciones respiratorias y cardíacas. La *teoría de grafos* utilizada en el estudio se basa en el estudio de grafos para examinar la estructura global de una red, en este caso la cerebral, pudiendo estudiarse conexiones intrarregionales (rango corto) e interregionales (rango largo).

Si bien los propios autores son prudentes en sus conclusiones expresando las limitaciones del estudio (diferencias en la muestra por géneros, dificultades para la homogeneidad de datos según las escalas utilizadas, problemas con la recogida de datos de niños en tratamiento farmacológico y escasas diferen-



cias en las valoraciones mediante escalas en niños con TDAH con y sin tratamiento farmacológico), parece que la hipótesis de una alteración de la funcionalidad en el TDAH en regiones estructurales relacionadas con la atención y en regiones relacionadas con la recompensa-motivación también se pone de manifiesto mediante la aplicación de la teoría de grafos al estudio de la conectividad funcional en estado de reposo, encontrando un aumento de la conectividad en las regiones de la recompensa-motivación y disminución de la misma en las regiones de la atención.

Si bien la utilidad clínica de estos hallazgos es aún escasa dada la falta de estudios de confirmación, la dificultad para acceder a estos métodos de estudio, etc., es posible que este tipo de diferencias encontradas puedan en un futuro utilizarse como marcadores biológicos que nos permitan objetivar más el diagnóstico, y valorar la eficacia de los tratamientos en su acción sobre las estructuras y redes funcionales implicadas en la sintomatología del TDAH.

Lectura relacionada

• Van den Heuvel MP, Pol HEH. Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo. *Psiquiatr Biol* 2011. doi:10.1016/j.psiq.2011.05.001

Autor del comentario

Dr. Francisco de Sande Díaz
Psiquiatra Infanto-Juvenil. USM Niños y Adolescentes Valterra. Lanzarote.

Cita original

Tomasi D, Volkow Nora D. Abnormal Functional Connectivity in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 443-450.

Factores de riesgo pre y perinatales en adultos con Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad.

RESUMEN

Antecedentes: El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno prevalente e incapacitante para la vida útil, pero se sabe poco sobre los factores de riesgo del TDAH que persisten más allá de la adolescencia. El presente estudio investiga la asociación entre las complicaciones durante el embarazo y el parto con la persistencia del TDAH en la edad adulta.

Métodos: Se utilizaron datos del Registro Médico de Nacimientos de Noruega para comparar los factores de riesgo pre y perinatales entre 2323 adultos aprobados para recibir tratamiento médico para el TDAH, con el resto de la población na-

cida durante los mismos años (1967-1987), y que sobreviven en la edad adulta (n= 1170073). Se calcularon los riesgos relativos (RR) ajustados por posibles factores de confusión y se calculó el intervalo de confianza (IC) en el análisis estadístico.

Resultados: La prematuridad (< 37 semanas de gestación) y el nacimiento extremadamente prematuro (< 28 semanas de gestación) se asociaron con un aumento de riesgo (1,3 y 5 veces, respectivamente) del TDAH. El bajo peso al nacer, por debajo de 2500 gr. y por debajo de 1500 gr., también incrementó el riesgo de TDAH, de manera estadísticamente significativa (RR: 1.5, IC del 95 %: 1.2-1.8, y RR: 2.1, IC del 95%: 1.3-3.6, respectivamente). La puntuación en el *test de Apgar* a los cinco minutos, inferior a 4 e inferior a 7, se asoció con un aumento de riesgo de TDAH en la edad adulta de 2,8 y de 1,5 veces respectivamente. Los antecedentes de epilepsia materna (RR: 1.7, IC del 95%: 1.1-2.7) y la presencia de paladar hendido (RR: 2.8, IC 95%: 1.6 a 4.9) se produjeron con mayor frecuencia entre los pacientes adultos con TDAH.

Conclusiones: Este es el primer estudio poblacional de factores de riesgo pre y perinatales en los adultos con TDAH. Los resultados muestran que el bajo peso al nacer, la prematuridad, y las bajas puntuaciones en el *test de Apgar*, aumentan el riesgo de TDAH observado en adultos más allá de los 40 años de edad. El aumento de riesgo de TDAH relacionado con paladar hendido y epilepsia materna requiere más investigación para explorar los posibles mecanismos causales.

Comentario

Este trabajo se ha efectuado en la Universidad de Bergen (Noruega), con la colaboración de los departamentos de Psiquiatría, Biomedicina, Salud Pública y Atención Primaria, así como el Centro para la Investigación de Trastornos Neuropsiquiátricos.

Uno de los objetivos actuales de la pediatría es que el niño nazca en las mejores condiciones posibles, pues hay una evidencia de las muchas complicaciones que surgen ante un parto prematuro, un bajo peso al nacer o una baja puntuación en el *test de Apgar*. Existen trabajos que demuestran una mayor incidencia de TDAH en niños que han tenido alguna alteración pre o perinatal que ha incidido en un retraso en la maduración cortical que ha sido observada en estos niños. En muchos de estos estudios se instaba a seguir estudios longitudinales de seguimiento para poder ver la evolución de estos niños y adolescentes. Pero este es el primer estudio hecho ya en adultos valorando estos factores de riesgo perinatales. El retraso madurativo que puede ser ocasionado por un parto prematuro, un bajo peso al nacer, o una hipoxia cerebral, pueden estar relacionados con un TDAH que vaya más allá de la fase de maduración cerebral. La persistencia de síntomas de TDAH en adultos mayores de 40 años es una evidencia, significativamente demostrada.

Pero, como suele ocurrir en muchos estudios, se abren nuevos interrogantes. En primer lugar, la asociación de TDAH con



epilepsia en la madre. Los autores plantean distintas hipótesis para la explicación de esta asociación: puede deberse a que las convulsiones durante el embarazo pueden interferir con el desarrollo cerebral del feto, puede deberse a un efecto teratogénico de la medicación (ya sea directa o indirectamente), o puede deberse a una asociación entre TDAH y epilepsia en la madre, aumentando la vulnerabilidad. Pero se sigue investigando esta asociación y las posibles hipótesis etiopatogénicas.

Y el nuevo interrogante planteado tiene que ver con la mayor relación del TDAH con anomalías congénitas, siendo únicamente significativo el hallazgo de paladar hendido. Los autores manejan la hipótesis del sobrediagnóstico de TDAH en niños con paladar hendido, debido a presentar más problemas de aprendizaje y otros déficits cognitivos. Hacen falta más estudios, pues no se excluye el hallazgo casual.

Este artículo enciende de nuevo la alerta hacia la vida prenatal. El cuidado del embarazo es fundamental, así como la correcta asistencia al parto. No por ser un proceso natural, pueden no surgir complicaciones. En unos momentos en que se abre un debate sobre la conveniencia de los partos a domicilio, debemos recordar, con estudios como éste, que todo niño tiene derecho a nacer en un lugar donde pueda recibir los cuidados óptimos.

Autor del Comentario

Dr. Josep Cornellà i Canals

Profesor de la Escola Universitària de la Salut i l'Esport. EUSES. Adscrita a la Universitat de Girona.

Cita original

Halmøy A, Klungsoyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 474-481.

Déficits en funciones ejecutivas en niños preescolares con TDAH y trastornos del comportamiento disruptivo

RESUMEN

Introducción: Los déficits en funciones ejecutivas (FE) se han asociado de forma consistente, en niños en edad escolar, con el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) y, en menor extensión, con los Trastornos del Comportamiento Disruptivo (TCD), es decir, el Trastorno Oposicionista Desafiante o el Trastorno de Conducta. Recientemente, un gran número de niños con estos trastornos se están diagnosticando en etapas más tempranas del desarrollo, a pesar de que los conocimientos de las alteraciones en niños preescolares diagnosticados y el papel de la comorbilidad son limitados. El objetivo de este estudio fue examinar las FE en niños preescolares derivados con un diagnóstico clínico de

TDAH, TCD, y TDAH+TCD.

Métodos: El grupo de participantes estuvo compuesto por 202 niños con edades comprendidas entre 3.5 y 5.5 años, 61 con TDAH sólo, 33 con TCD, 52 con TDAH+TCD comórbido y 56 niños con desarrollo normal. Se administraron 5 tareas de FE.

Resultados: El análisis factorial confirmatorio mostró que un modelo de dos factores (inhibición y memoria de trabajo) se adaptaba mejor a los datos que un modelo de un único factor en esta muestra clínica. Los preescolares con TDAH manifestaron déficits en inhibición, incluso tras controlar el CI. Igualmente los preescolares con TCD mostraron alteraciones en la inhibición, pero cuando se controlaba el CI, las diferencias mayoritariamente se daban por el efecto en la tarea cuando las demandas motivacionales eran elevadas (ej. cuando se utilizaron recompensas tangibles). Este patrón también se encuentra en la interacción entre TDAH y TCD; sin embargo, las alteraciones en la inhibición en el grupo comórbido fueron más severas que en el grupo con TCD. En relación a la memoria de trabajo, se encontraron pocas diferencias de grupo.

Conclusiones: Los niños preescolares diagnosticados clínicamente de TDAH mostraron déficits robustos en inhibición, mientras que los niños preescolares con TCD mostraron alteración en la inhibición especialmente cuando había incentivos motivacionales elevados. La severidad en la alteración de la inhibición en el grupo comórbido fue similar a la del grupo TDAH.

Palabras clave: Funciones ejecutivas, niños preescolares, TCD, TDAH.

Comentario

En la actualidad existe un consenso científico importante respecto a que los niños diagnosticados de TDAH muestran déficits en funciones ejecutivas, fundamentalmente en inhibición. Sin embargo, estos déficits no son exclusivos del TDAH, sino que también pueden encontrarse en otros trastornos del neurodesarrollo, como los trastornos del comportamiento disruptivo. Estos déficits han sido estudiados mayoritariamente en niños en edad escolar. En la etapa preescolar, pueden identificarse patrones de comportamiento con hiperactividad y problemas comportamentales sugestivos de TDAH. De hecho, existe una evidencia creciente de la posibilidad de realizar el diagnóstico de TDAH con seguridad en esta etapa temprana. Hasta ahora no estaba claro si este patrón conductual presente en la etapa escolar podría identificarse en la etapa preescolar, o si tales déficits no emergerían hasta etapas más avanzadas del desarrollo. El estudio de Schoemaker et al. es el primero en evidenciar déficits específicos en inhibición en una muestra clínica de preescolares con TDAH, independientemente de la presencia de comorbilidad con TCD, y tanto desde un punto de vista categórico como dimensional. Asimismo, parece que los déficits en inhibición son más pronunciados en presencia de TDAH. Por lo tanto, el trabajo citado supone un apoyo ex-



perimental de primera magnitud para los que consideramos que la identificación de endofenotipos neuropsicológicos en la población con TDAH en edades tempranas contribuye a maximizar la eficacia de los acercamientos terapéuticos. Además, dada la importancia de las funciones ejecutivas en otros dominios tales como el aprendizaje, el tratamiento en la etapa preescolar sería beneficioso no sólo para la mejora conductual sino también cognitiva, favoreciendo el aprendizaje en esta etapa temprana del desarrollo. Es deseable un mayor número de estudios en esta prometedora línea de investigación.

Autor del comentario

Dra. Belén Rubio Morell

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Cita original

Schoemaker K, Bunte T, Wiebe S, Espy K, Dekovic M, Matthys W. Executive function deficits in preschool children with ADHD and DBD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2012; 53: 111-119.

La variabilidad del tiempo de respuesta se relaciona con las puntuaciones de los padres sobre la inatención, la hiperactividad y la función ejecutiva

RESUMEN

Objetivo:

Los individuos con TDAH frecuentemente se caracterizan como inconstantes en muchos contextos. El TDAH también se asocia a déficits en la función ejecutiva. Examinamos las relaciones entre la variabilidad del tiempo de respuesta (TR) en cinco tareas breves computarizadas con las puntuaciones de los padres de las características asociadas al TDAH y de la función ejecutiva en un grupo de niños con un amplio rango de síntomas de TDAH, desde ningún síntoma hasta diagnóstico completo.

Métodos:

Evalúamos a 98 niños (media de edad de 9, 9 ± 1.4 años; 66 varones), procedentes de clínicas comunitarias, mediante tareas breves de control ejecutivo (TCE) y la tarea *Eriksen Flanker*, mientras que los padres completaron las escalas *Conners' Parent Rating Scale* y *Behavior Rating Inventory of Executive Function*.

Resultados:

La variabilidad de dos de las TCE explicaba una proporción significativa de la varianza de las cinco subescalas de la escala de Conners y de varias subescalas de función ejecutiva. En contraste, la variabilidad de la tarea Flanker o los TRs medios para cualquier tarea no se asociaron con la puntuación de nin-

guna escala.

Conclusión:

Las relaciones dimensionales significativas observadas entre la variabilidad de las medidas y las escalas para padres apoyaban la utilidad de la variabilidad del TR como una medida objetiva en el TDAH y los aspectos del funcionamiento ejecutivo, y superior a los TR medios o a las medidas de la precisión.

Comentario

Si bien existe un amplio acuerdo acerca de que los niños afectos de TDAH presentan dificultades en sus funciones ejecutivas, y por tanto alteraciones neuropsicológicas potencialmente medibles y caracterizables, no es menos cierto que hasta la fecha estas dificultades no han podido ser descritas de una forma estable y valorable en todo paciente con TDAH, ni ha podido presentarse un perfil neuropsicológico válido y aplicable a la evaluación clínica de este trastorno. Para complicar aún más estas trabas, las pruebas neuropsicológicas habituales son largas, a veces complicadas de pasar, y difícilmente adaptables al ámbito clínico.

Una característica estable del paciente con TDAH es su inestabilidad, esto es, la gran variabilidad de la respuesta de un determinado sujeto a un mismo estímulo (o tarea) en momentos diferentes. Este hecho, que complica en extremo la valoración del paciente y la descripción neuropsicológica del trastorno, es el que, paradójicamente, se proponen estudiar los autores como posible pieza clave de evaluación, a través de una serie de pruebas neuropsicológicas computarizadas lo suficientemente breves y sencillas como para ser bien toleradas por el sujeto hiperactivo, a la vez que lo suficientemente largas y complejas como para poder aportar datos válidos.

En el estudio se encuentra una clara relación entre la variabilidad en la tarea y el TDAH, con una variabilidad mayor a mayor puntuación en las Escalas de Conners, lo que apunta a que esta podría ser una forma eficaz de capturar las alteraciones en las funciones ejecutivas del TDAH dentro de la práctica clínica, mediante pruebas ágiles, sencillas de pasar en una consulta y cuyos resultados además se correlacionan con la gravedad clínica del paciente.

Autor del comentario

Dr. Óscar Herreros.

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Cita original

Gómez-Guerrero L, Martín CD, Mairena MA, Di Martino A, Wang J, Mendelsohn AL, Dreyer BP, Isquith PK, Gioia G, Petkova E, Castellanos FX. Response-time variability is related to parent ratings of inattention, hyperactivity, and executive function. *J Atten Disord.* 2011; 15 (7): 572-82.



Influencia de la edad relativa en el diagnóstico y tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención / Hiperactividad en niños.

RESUMEN

Objetivo: La fecha de corte anual para el curso escolar en la Columbia Británica, en Canadá, es el 31 de diciembre. Así, los niños nacidos en diciembre son clásicamente los más jóvenes de su curso. Buscamos determinar la influencia de la edad relativa dentro del mismo curso en el diagnóstico y el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños.

Métodos: Llevamos a cabo un estudio de cohortes involucrando a 937.943 niños en la Columbia Británica, que tenían 6-12 años de edad en cualquier momento entre el 1 de diciembre de 1997 y el 30 de noviembre de 2008. Calculamos el riesgo absoluto y relativo de presentar un diagnóstico de TDAH y de ser tratado con medicación utilizada para tratar el TDAH (p.ej. metilfenidato, dextroanfetamina, sales combinadas de amfetamina o atomoxetina) para los niños nacidos en diciembre comparados con los nacidos en enero.

Resultados: Los niños que nacieron en diciembre tenían un 30% más de posibilidades (riesgo relativo [RR] 1.30, 95% de intervalo de confianza [IC] 1.23-1.37) de presentar un diagnóstico de TDAH que los niños nacidos en enero. Las niñas nacidas en diciembre tenían un 70% más de posibilidades (RR 1.70, 95% IC 1.53-1.88) de presentar un diagnóstico de TDAH que la niñas nacidas en enero. De forma similar, los niños tenían un 41% más de posibilidades (RR 1.41, 95% IC 1.33-1.50) y las niñas un 77% más de posibilidades (RR 1.77, 95% IC 1.57-2.00) de que se les prescribiera una medicación para tratar el TDAH si habían nacido en diciembre en lugar de enero.

Interpretación: Los resultados de nuestros análisis muestran un efecto relativo de la edad en el diagnóstico y tratamiento del TDAH en niños con 6-12 años de edad en la Columbia Británica. Estos hallazgos aumentan la preocupación acerca del perjuicio potencial del sobrediagnóstico y la sobreprescripción. Estos perjuicios incluyen efectos adversos en el sueño, apetito y crecimiento, además de un aumento del riesgo de alteraciones cardiovasculares.

Comentario

La prevalencia del TDAH en España ronda el 4,5%, y compare con otros países occidentales la tendencia al alza en el uso del metilfenidato (en torno a seis veces más entre los años 1992 y 2001), posiblemente debido a un aumento de la demanda de atención sanitaria por este motivo, la mayor duración de los tratamientos farmacológicos, y la utilización actual también en niñas, adolescentes, adultos jóvenes y casos con pre-

dominio del déficit de atención. Este fenómeno ha suscitado algunas dudas acerca de la fiabilidad del método diagnóstico del TDAH, e incluso acerca de la definición del mismo como entidad nosológica.

Este estudio encuentra un aumento significativo en el diagnóstico y tratamiento del TDAH en los niños y niñas más jóvenes dentro de su curso académico, en población canadiense y buscando replicar hallazgos previos en población estadounidense. Descartada ya una incidencia estacional del TDAH, este sobrediagnóstico se debe probablemente a la inmadurez de los alumnos más jóvenes en función de la fecha de corte para el curso en que se hallan, con respecto a su grupo de referencia. Así, se puede cuestionar uno de los pilares de nuestra valoración diagnóstica: la comparación con los llamados "iguales". Si bien tenemos asumido que esta técnica de recogida de información es una tímida aproximación a la valoración objetiva de la conducta o rendimiento de un sujeto, no debemos olvidar tampoco que, dado que el TDAH es equiparable a una inmadurez en determinadas áreas del desarrollo, la edad mental del paciente es clave para situarlo en un correcto marco de comparación. Este hecho también es relevante en menores que padecen un desfase significativo en su cociente intelectual, y que a menudo pasan por faltos de concentración al ser comparados con sus compañeros.

Es por ello que los autores hacen hincapié en la observación conductual extraescolar y la valoración del nivel de desarrollo como formas de evitar obtener una idea sesgada de la situación clínica del sujeto.

Autor del comentario

Dr. Kristian Naenen Hernani

Psiquiatra infanto-juvenil. Unidad de Salud Mental infanto-juvenil del Hospital General de Alicante.

Cita original

Morrow R L, Garland EJ, Wright JM, Maclure M, Taylor S, Dormuth CR. Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. CMAJ 2012; 184 (7): 755-762.

Evaluación de los signos neurológicos menores como herramienta clínica para el diagnóstico del TDAH y su relación con la memoria de trabajo espacial

RESUMEN

Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es el trastorno de conducta más frecuente en la infancia. Los procesos cognitivos implicados en el TDAH afectan a funciones ejecutivas reguladas por el córtex prefrontal, espe-



cialmente la memoria de trabajo y la inhibición de respuesta.

La memoria de trabajo está formada por la memoria de trabajo espacial (MTE) y la memoria de trabajo verbal. La MTE está localizada en regiones parietales inferior y superior y en el área prefrontal lateral, su localización se superpone en parte a la de las áreas implicadas en la atención, y parece alterada de manera específica en el TDAH.

Los signos neurológicos menores (SNM) consisten en anomalías neurológicas leves que se ponen de manifiesto en la exploración de funciones motoras, sensitivas y de integración. La presencia de SNM se ha asociado con enfermedades neurológicas y psiquiátricas; entre estas últimas tenemos los episodios psicóticos, el trastorno bipolar de inicio temprano, la baja capacidad intelectual, el trastorno del desarrollo del lenguaje y los trastornos generalizados del desarrollo. A diferencia de la memoria de trabajo o de otras funciones cognitivas, la presencia de SNM no se asocia a ningún área concreta del sistema nervioso central.

Objetivos:

Los autores se propusieron explorar la presencia de SNM entre niños y adolescentes con TDAH; además, buscaron la utilidad de la evaluación de los SNM en el diagnóstico del TDAH y su capacidad para discriminar entre casos y controles; y, por último, lo que presentaron como novedoso: su intento de definir la relación entre los signos neurológicos menores y la memoria de trabajo espacial en los niños y adolescentes con TDAH.

Material y métodos:

Se recogieron los datos de 1055 niños y adolescentes entre 6 y 16 años procedentes de 50 colegios de primaria y secundaria que fueron derivados y diagnosticados de TDAH en un centro universitario de Melbourne desde el año 1999 hasta el 2009. En el momento de la evaluación los pacientes no habían recibido nunca medicación para el TDAH y sólo referían antecedentes de tratamientos psicopedagógicos en sus centros escolares. Se utilizó el *Clinical Global Impression* (CGI) para el diagnóstico del TDAH y el K-SADS-PL para el diagnóstico de comorbilidad. Un 67,9% presentaban TDAH combinado, un 24,8% eran inatentos y un 7,2% hiperactivo-impulsivos. La comorbilidad más frecuente era el trastorno negativista desafiante, con un 74%. Otros diagnósticos eran ansiedad de separación, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, y depresión mayor. La conducta problemática más frecuente era el rechazo escolar, en un 26,8% de los casos.

El grupo control estaba constituido por 130 niños y adolescentes de los mismos centros educativos que los anteriores, reclutados por anuncios y circulares. Se utilizó igualmente el CGI para descartar TDAH y el K-SADS-PL para descartar otro trastorno psiquiátrico. El grupo control estaba equiparado en edad pero no en sexo ni en capacidad intelectual.

La capacidad intelectual se midió mediante el WISC III; la memoria de trabajo espacial se examinó mediante dos pruebas del *Cambridge Neuropsychological Test Automated*

Battery: Spatial Span y Between Search Errors, con dos subfactores: número de errores (BSE) y análisis de la estrategia. Para estudiar los signos neurológicos menores se empleó el *Scored Developmental Neurological Examination* (SDNE). La puntuación total del SDNE comprende la suma de puntuaciones de los 5 factores que lo componen: fluidez motora, signos cerebelosos, movimientos coreoatetoides, movimientos delante del espejo y mirada conjugada.

Como estadísticos de contraste se emplearon la *t* de Student para variables continuas y el *chi* cuadrado para variables categóricas. Se utilizaron las curvas ROC para representar la sensibilidad y especificidad de las puntuaciones del SDNE total y de cada uno de los factores. Mediante la curva ROC se establece el área bajo la curva (AUC), que es la manera gráfica de expresar en base a los puntos de corte la probabilidad de definir correctamente y de manera aislada como caso y como control cada uno de los casos incluidos en el estudio.

Resultados: En comparación con el grupo control, los casos con TDAH tuvieron significativamente más SNM. La puntuación total y de cada uno de los factores por separado fue significativa con $p < 0,01$. El AUC indicaba que la puntuación total del SDNE discriminaba correctamente los casos y controles con una probabilidad del 85% y un intervalo de confianza de 95%. Se estableció una puntuación mayor o igual a 13 en el SDNE como mejor discriminante entre TDAH y control. El post análisis apenas se modificaba cuando se corregían los datos por sexo o por CI. Posteriormente se estudió la capacidad de los SNM para discriminar aquellos TDAH con puntuaciones altas y bajas en los 3 factores de la memoria de trabajo espacial. Los casos con más SNM presentaban percentiles más bajos en 2 de los 3 factores de la memoria de trabajo espacial estudiados: *Spatial Span* y BSE.

Conclusiones: El estudio de los SNM puede ser útil en la evaluación y el diagnóstico de TDAH en los niños y adolescentes. Los SNM en el TDAH se asocian con alteraciones de la memoria de trabajo espacial evaluadas en pruebas específicas.

Comentario

Limitaciones del estudio

Los grupos no fueron equiparados en sexo ni en CI, aunque cuando se realizó el post análisis los resultados corregidos no variaron llamativamente. Tampoco se estudiaron por separado los subtipos de TDAH ni la comorbilidad. La variable memoria de trabajo tiene una relación importante con la capacidad intelectual y puede inducir a confusión. Por último, debido al diseño transversal del estudio no fue posible evaluar la persistencia de los SNM evaluados ni la asociación con la memoria de trabajo espacial a lo largo del tiempo.

Cualquier periodo de reclutamiento que supere una tesis "normalita" a mí se me antoja eterno. Ante los 10 años de este estudio, uno siente la necesidad de descubrirse, y piensa que por él han tenido que pasar generaciones de residentes sin haber visto fruto publicable. Además, trabajos con intervalos tan



largos corren el riesgo de que a uno le cambien los criterios diagnósticos, los conceptos y las clasificaciones internacionales. Algo más en serio, todos sabemos que los trastornos de ansiedad son frecuentes en la infancia y la adolescencia, y me planteo si el mejor grupo control frente al TDAH es un grupo con el sesgo del voluntario al que se ha descartado cualquier trastorno psiquiátrico; por otro lado, en la metodología no se comenta nada sobre los controles excluidos ni de los motivos de exclusión. Tampoco se especifica el número de casos del grupo TDAH con retraso mental o la capacidad intelectual límite. Un vistazo a la desviación típica del CI permite sospechar que pudiera haber alguno.

La existencia de signos neurológicos menores en el TDAH es algo que ya se sabía. La posibilidad de realizar exámenes neurológicos para diagnosticar TDAH es sugerente pero no convence. Para nuestra tranquilidad el diagnóstico continuará por ahora basándose en el cumplimiento de criterios. Nuestros amigos los neuropediatras deberán esperar, al menos por ahora, para que les remitamos pacientes para diagnosticar TDAH.

Finalmente, una reflexión: ¿Qué olvida antes un TDAH, dónde ha dejado las llaves, o un número de teléfono? En este caso los resultados sobre los estudios respecto a la memoria de trabajo espacial y la experiencia clínica van de la mano.

Autor del comentario

Dr. Francisco Ruiz Sanz

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital San Telmo de Palencia.

Cita original

Ferrin M, Vance A. Examination of neurological subtle signs in ADHD as a clinical tool for the diagnosis and their relationship to spatial working memory. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 53 (4): 390-400.

TDAH: Guía de práctica clínica para el diagnóstico, evaluación y tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención / Hiperactividad en niños y adolescentes

RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuroconductual más frecuente de la infancia y puede afectar profundamente al rendimiento académico, el bienestar y las relaciones sociales de los niños; la *American Academy of Pediatrics* publicó por primera vez unas recomendaciones para el diagnóstico y la evaluación del TDAH en los niños en el año 2000; posteriormente en el año 2001 se presentaron recomendaciones para el tratamiento.

Comentario

El artículo comentado es la revisión hecha en 2011 de la Guía de Práctica Clínica de la *American Academy of Pediatrics*. Sin aportar en si novedades reseñables, sí aporta, precisamente por ello, dos valores críticos para la práctica clínica: su proceso de puntual revisión en un periodo no superior a cinco años, lo que garantiza su actualización, y las escasas novedades presentadas, lo que paradójicamente garantiza su utilidad al mostrar una gran estabilidad en lo fundamental acerca del TDAH y su manejo clínico.

En cuanto a la identificación clínica del TDAH, se recomienda (evidencia B o recomendación fuerte) su despistaje sistemático en todo paciente de 4 a 18 años con dificultades académicas y/o problemas conductuales, siguiendo los criterios DSM-IV (lo que es coherente con el entorno clínico para el que se edita esta Guía) y recabando información de los cuidadores principales y, cuando menos, del ambiente escolar. Igualmente, se recomienda el despistaje sistemático (evidencia B o recomendación fuerte) de otras causas alternativas (y, por tanto, no hacer una evaluación clínica específicamente dirigida al TDAH desde el inicio, cosa que por otra parte se ve últimamente de forma muy frecuente en las valoraciones de los equipos de orientación y/o psicopedagógicos escolares, olvidando entidades tan obvias como el Retraso Mental o los Trastornos Específicos del Aprendizaje). Finalmente, y con la misma fuerza de recomendación, se considera indispensable en el proceso diagnóstico el despistaje de otros posibles trastornos coexistentes, psiquiátricos (emocionales, conductuales), madurativos (trastornos generalizados del desarrollo, trastornos del lenguaje) y físicos (tics, epilepsia, apnea del sueño...).

En cuanto al tratamiento del TDAH, para los niños en edad preescolar (4-5 años) se recomienda comenzar con terapia conductual dirigida a los padres y/o al maestro (evidencia A o recomendación fuerte), pudiendo indicarse tratamiento farmacológico con metilfenidato si persisten las alteraciones conductuales. Para los escolares (6-11 años) se debe indicar tratamiento farmacológico con un fármaco aprobado por las autoridades sanitarias para tal efecto (evidencia A o recomendación fuerte) y/o tratamiento conductual basado en la evidencia para padres y/o maestros, y a ser posible ambos tratamientos (evidencia B o recomendación fuerte). Se considera que hay evidencia sólida para los fármacos psicoestimulantes, y suficiente aunque menos sólida para atomoxetina, guanfacina de liberación prolongada y clonidina de liberación prolongada (evidencia A o recomendación fuerte). Por último, para los adolescentes (12-18 años) se recomienda tratamiento farmacológico con un fármaco aprobado por las autoridades sanitarias, tras obtener el consentimiento informado del paciente (evidencia A o recomendación fuerte) y/o tratamiento conductual (evidencia C), y a ser posible ambos tratamientos. El uso del fármaco debe hacerse, en todos los casos, ajustando la dosis desde una dosis de inicio baja para obtener el máximo



efecto beneficioso con los menores efectos adversos (evidencia B), sin referir la Guía, limitaciones específicas mínimas ni máximas, ni rangos por kilogramos de peso/día, salvo las señaladas en los correspondientes prospectos de los distintos medicamentos.

Autor del comentario

Dr. Óscar Herreros.

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Cita original

Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2011; 128: 1007-1022.

Remisión en niños y adolescentes diagnosticados de Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad a través de un esquema de dosificación en función de la eficacia y tolerabilidad del metilfenidato de liberación osmótica (MTF-OROS)*

RESUMEN

Objetivos: El objetivo de este estudio fue identificar la dosis óptima de metilfenidato de liberación osmótica (MTF-OROS) a través de un esquema de dosificación forzada para lograr la remisión de los síntomas en niños con trastorno de déficit de atención / hiperactividad (TDAH). También se evaluó la eficacia y seguridad del cambio de tratamiento de metilfenidato de liberación inmediata (MTF-LI) a la presentación de liberación OROS después de 10 semanas, así como la satisfacción de los pacientes y de los padres.

Métodos: Se reclutaron 521 niños y adolescentes de 6-18 años con diagnóstico de TDAH según la 4ª Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), que habían recibido tratamiento con MTF-LI (<70 mg/día) durante al menos un mes. El cambio de MTF-LI a MTF-OROS se llevó a cabo a través de un esquema de conversión, comenzando con una fase de titulación forzada de 6 semanas de MTF-OROS hasta alcanzar la remisión sintomática (definida como una puntuación de 0 ó 1 para cada uno de los 18 ítems de la versión china de la escala *Swanson, Nolan y*

Pelham, versión IV (SNAP-IV), seguida por una fase de mantenimiento de 4 semanas. Se evaluaron la gravedad del TDAH y los efectos secundarios farmacológicos de los participantes. Los padres completaron las escalas de síntomas relacionados con el TDAH. También se evaluó la satisfacción de los padres y pacientes con el tratamiento de MTF-OROS.

Resultados: De los 439 participantes con TDAH que completaron el estudio, 290 participantes (66,1%) alcanzaron una remisión sintomática. La dosis media de MTF-OROS entre los participantes en remisión fue de 36,7 mg/día (1,08 mg/kg/día). Se demostró una mayor eficacia, mayor satisfacción y una seguridad equivalente al MTF-LI en las comparaciones entre individuos desde el inicio hasta el final del estudio. Entre los factores determinantes para la remisión de los síntomas del TDAH se incluyen: menor gravedad (puntuación de SNAP-IV <40), ausencia de antecedentes familiares de TDAH, y una dosis adecuada de fármaco de acuerdo con el peso del paciente.

Conclusiones: Los hallazgos sugieren que la remisión como objetivo del tratamiento para el TDAH se consigue proporcionando una dosis óptima de fármaco para los niños y adolescentes con TDAH mediante el uso de un esquema de dosificación en función de la tolerabilidad y efectividad.

Comentario

Los autores refieren que la tasa de remisión sintomática que se alcanza es similar a la de los estudios clínico llevados a cabo con MTF-OROS, obteniendo estos resultados cuando utilizan dosis más altas, pasando de unas tasas de remisión del 25,9% al 66,1% a medida que ajustan la dosis, puesto que es común que se utilicen dosis bajas de MTF con una mejoría parcial, pero no consiguiendo una remisión sintomática. Puesto que el MTF-OROS es un fármaco bien tolerado, recomiendan ajustar la dosis rápidamente hasta alcanzar la remisión sintomática, utilizando para ello además de la valoración clínica una valoración psicométrica de la gravedad de los síntomas, eficacia, tolerabilidad y mejoría funcional.

Autor del Comentario:

Dr. Enrique Ortega García

Psiquiatra infanto-juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Complejo Hospitalario Universitario de León.

Cita original

Chou WJ, Chen SJ, Chen YS et al. Remission in Children and Adolescents Diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder via an Effective and Tolerable Titration Scheme for Osmotic Release Oral System Methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22 (3). DOI: 10.1089/cap.2011.0006

* Para más información, ver apartado 4.8. Reacciones adversas de la ficha técnica de Concerta.



Efectos de la medicación estimulante en la conectividad funcional para la memoria de trabajo en el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad*

RESUMEN

Introducción: En el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) se encuentran habitualmente déficits en la memoria de trabajo, y a menudo mejoran con tratamiento psicoestimulante. Se sabe poco de cómo estos tratamientos afectan al funcionamiento de las regiones cerebrales fronto-parietales fundamentales para la memoria de trabajo. Este estudio utilizó la técnica de imagen de resonancia magnética funcional (fMRI) para examinar los cambios relacionados con la medicación en la actividad cerebral y conectividad funcional en el TDAH.

Métodos: Dieciocho jóvenes (11-17 años) con TDAH subtipo combinado completaron dos veces la tarea de Stenberg de Memoria de Trabajo en el contexto de un estudio fMRI aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La medicación se individualizó como en el paciente estándar, dosis de psicoestimulante clínicamente efectiva (ej. metilfenidato o combinaciones dextroanfetamina/anfetamina). La actividad cerebral y la conectividad funcional fueron caracterizadas utilizando el Análisis de Componentes Independientes. El análisis de medidas repetidas (t-test) mediante el programa SPM5 realizado en pacientes con TDAH comparó circuitos y la conectividad funcional regional con y sin medicación.

Resultados: El análisis de componente independiente identificó seis redes/componentes fronto-parietales con respuestas hemodinámicas a las fases de codificación/mantenimiento o recuperación de la tarea de Stenberg en fMRI. Con medicación, tres de estas redes incrementaron su activación de forma significativa. El análisis de la conectividad funcional evidenció que la medicación conducía al reclutamiento de regiones cerebrales adicionales que no estaban implicadas en los circuitos cerebrales cuando los pacientes estuvieron bajo placebo. Del mismo modo, la medicación fortaleció la conectividad de algunas regiones fronto-parietales. Muchos de los cambios en la conectividad estuvieron directamente relacionados con la mejora en tiempo de reacción de la memoria de trabajo. Fundamentalmente, hubo una evidencia elevada para los cambios en la conectividad funcional regional seguidos de medicación en las estructuras previamente implicadas como anormales en el TDAH, tales como el cíngulo anterior, corteza prefrontal ventrolateral, y precúneo.

Conclusiones: La medicación psicoestimulante presenta efectos amplios en la conectividad funcional de las regiones cerebrales fronto-parietales, lo cual puede constituir un mecanismo subyacente a su efecto beneficioso en el rendimiento de la memoria de trabajo.

Palabras clave: Adolescentes, estimulantes, fMRI, memoria de trabajo, Stenberg, TDAH

Comentario

Se acepta en general que la población diagnosticada de trastorno por déficit de atención/hiperactividad presenta déficits en memoria de trabajo. La memoria de trabajo es una función cognitiva compleja de gran importancia en todas las actividades neuropsicológicas que desarrolla el ser humano. De ello podemos colegir que alteraciones en esta función tienen como consecuencia déficits en otras habilidades cognitivas como la memoria y el aprendizaje. Los psicoestimulantes siguen siendo los fármacos de primera elección en el abordaje médico del TDAH. En este sentido es prolija la investigación existente acerca de su eficacia en la reducción de la sintomatología nuclear del trastorno. Además, en años recientes, empiezan a ser ya numerosos los trabajos de investigación que se plantean un posible beneficio neuropsicológico de este tipo de medicación. Desde nuestro propio laboratorio (Rubio et al., 2008) hemos puesto de manifiesto que dosis terapéuticamente eficaces de metilfenidato incrementan de forma significativa el rendimiento en memoria de trabajo tan solo un mes después de la primera toma. No obstante, otros trabajos no encuentran el efecto descrito del metilfenidato en la memoria de trabajo. Así, en un metaanálisis se encontraron tamaños de efecto medios tanto para memoria de trabajo verbal como espacial, sugiriendo que los psicoestimulantes mejoran la memoria de trabajo en función de las características clínicas de TDAH o del test de memoria de trabajo utilizado. Los estudios de tomografía por emisión de positrones y de resonancia magnética funcional también muestran discrepancias en cuanto a los cambios en la actividad cerebral en regiones específicas cerebrales tras los psicoestimulantes. Uno de los problemas del estudio de regiones cerebrales específicas en las patologías psiquiátricas es que la evidencia demuestra que el procesamiento cognitivo y el comportamiento son consecuencia de la interacción entre regiones cerebrales distantes que se entroncan en redes neurales funcionales diferentes. Muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos podrían conceptualizarse mejor desde el punto de vista de afectación de redes neuronales específicas, o lo que es lo mismo, "circuitopatías". En este contexto, los estudios de conectividad funcional son sumamente informativos y de ahí que estén adquiriendo una gran relevancia. Este tipo de trabajos han demostrado que las regiones cerebrales subyacentes a la memoria de trabajo se organizan en redes funcionales, en concreto, circuitos neuronales de regiones cerebrales del lóbulo frontal y parietal dedicadas a la memoria de trabajo, independientemente de las demandas de codificación o recuperación de la información. En la población con TDAH la identificada afectación de los circuitos fronto-estriales se ha esgrimido como razón etiológica de los déficits en memoria de trabajo que presenta esta población. En este estudio de Wong y col. se estudia el efecto de los psicoestimulantes en la activi-

* Para más información, ver apartado 4.8. Reacciones adversas de la ficha técnica de Concerta y resto de formulaciones de metilfenidato.



dad y conectividad funcional de esta red neuronal, mostrando cómo las dosis terapéuticas de psicoestimulantes, producen cambios en la actividad y conectividad funcional durante la memoria de trabajo en los circuitos fronto-estriatales. Además, este estudio apoya el hecho de que el efecto terapéutico de los psicoestimulantes se alcanza a través del reclutamiento de regiones cerebrales que normalmente participan en redes funcionales especializadas. Futuras investigaciones deberían confirmar que los psicoestimulantes actúan normalizando el déficit en la activación y conectividad durante la memoria de trabajo en el TDAH, igualándolos al nivel evidenciado por la población general sana.

Autor del comentario

Dra. Belén Rubio Morell

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Cita original

Wong C, Stevens M. The effects of stimulant medication on working memory functional connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 7: 458-466.

Sensibilidad diferencial a los psicoestimulantes a través de tareas cognitivas prefrontales: diferente implicación de los receptores noradrenérgicos $\alpha 1$ y $\alpha 2$.

RESUMEN

Introducción: Los psicoestimulantes mejoran una variedad de procesos cognitivos y conductuales en pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Observaciones limitadas sugieren una diferente sensibilidad de dosis del córtex prefrontal dependiente de la función (curva de dosis-respuesta en forma de U invertida estrecha) frente al comportamiento en el aula y fuera de ella (U invertida ancha) en niños con TDAH. Trabajos recientes en roedores demuestran que el metilfenidato provoca una mejoría de la forma de U invertida estrecha en la realización de pruebas de memoria de trabajo dependiente del córtex prefrontal. Los estudios actuales primero comprobaron la hipótesis de que las tareas dependientes del córtex prefrontal, en general, muestran una estrecha sensibilidad de dosis en el efecto beneficioso del metilfenidato.

Métodos: Se examinaron los efectos de diferentes dosis de metilfenidato en el rendimiento de ratas en dos pruebas cognitivas dependientes del córtex prefrontal, atención sostenida y atención alternante. Además, se evaluó el efecto del tratamien-

to previo con el $\alpha 1$ -antagonista prazosin (0,5 mg/kg) sobre la mejoría inducida por el metilfenidato en la atención sostenida.

Resultados: El metilfenidato produjo una facilitación de la atención sostenida y la atención alternante en forma de U invertida ancha. Los resultados preliminares indican que los receptores $\alpha 1$ empeoran la memoria de trabajo, mientras que los receptores $\alpha 2$ la mejoran. En contraste, la atención alternante mejora con la activación de receptores $\alpha 1$ mientras que los receptores $\alpha 2$ ejercen un efecto mínimo en esta tarea. Dada la similar sensibilidad de dosis en tareas de atención sostenida y de atención alternante, los estudios adicionales examinaron si los receptores $\alpha 1$ promovían la atención sostenida igual que la atención alternante. En estos estudios, la mejoría inducida por el metilfenidato en la atención sostenida fue abolida por el bloqueo de los receptores $\alpha 1$.

Conclusiones: Los procesos dependientes del córtex prefrontal muestran una sensibilidad diferente a la acción de los psicoestimulantes para mejorar la cognición que está relacionada con la diferente implicación de los receptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$ en estos procesos. Estas observaciones tienen implicaciones significativas preclínicas y clínicas.

Comentario

Los psicoestimulantes producen una mejoría en diversos procesos cognitivos y conductuales dependientes del córtex prefrontal. Partiendo de la hipótesis de que las funciones dependientes del córtex prefrontal presentan una sensibilidad de dosis al metilfenidato diferente y que los receptores noradrenérgicos $\alpha 1$ y $\alpha 2$ tienen una implicación distinta en estos procesos (los $\alpha 1$ mejoran la atención alternante y los $\alpha 2$ la memoria de trabajo), los autores realizaron tres experimentos con ratas.

En el primero de ellos evaluaron el efecto de distintas dosis de metilfenidato en tareas de memoria de trabajo y atención sostenida, concluyendo que a dosis de 0,5 mg/kg la memoria de trabajo mejoró al máximo, empeorando a dosis de 2,0 mg/kg (curva de dosis respuesta en forma de U invertida estrecha), mientras que la atención sostenida mejoró a 0,5 mg/kg y continuaba mejorando hasta dosis de 2,0 mg/kg (curva de dosis respuesta en forma de U invertida ancha).

En el segundo experimento analizaron el efecto de distintas dosis de metilfenidato (0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg) sobre tareas de atención alternante, observando que a 2,0 mg/kg mejoraba la realización de dicha función.

El tercer y último experimento evaluó la acción de los receptores $\alpha 1$ en la realización de tareas de atención sostenida. Para ello utilizaron metilfenidato solo, un bloqueante $\alpha 1$ solo (prazosin) y metilfenidato tras administrar prazosin, observando que el bloqueo de los receptores $\alpha 1$ por el prazosin anulaba el efecto beneficioso del metilfenidato en la realización de tareas que implican atención sostenida.

Las conclusiones finales a las que llegan son que dosis de



metilfenidato hasta 2,0 mg/kg mejoran algunos procesos como atención sostenida, atención alternante y comportamiento, pero alteran funciones de memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva, lo cual se debe a la distinta sensibilidad de dosis de psicoestimulante de dichas funciones y a la diferente implicación de los receptores noradrenérgicos $\alpha 1$ y $\alpha 2$. La utilidad que plantean de este estudio es que añadir fármacos bloqueantes $\alpha 1$ al tratamiento de pacientes con Trastorno por déficit de Atención con Hiperactividad puede evitar el empeoramiento en algunas funciones que ejercen las dosis elevadas de psicoestimulantes.

Autor del comentario

Dr. Antonio Pelaz Antolín

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Centro de Salud Mental de Alcalá de Henares.

Cita Original

Berridge CW, Shumsky JS, Andrzejewski ME, McGaughy JA, Spencer RC, Devillbiss DM, and Waterhouse BD. Differential Sensitivity to Psychostimulants Across Prefrontal Cognitive Tasks: Differential Involvement of Noradrenergic $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ - Receptors. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 467-473.

Revisión: los ácidos grasos omega3 producen una pequeña mejoría en los síntomas de TDAH en niños en comparación con placebo

RESUMEN

Pregunta: ¿Son los suplementos de ácidos grasos omega 3 efectivos en el tratamiento de los síntomas del TDAH en niños?

Métodos: Revisión sistemática y metaanálisis.

Selección de estudios: Ensayos aleatorizados controlados con placebo. Estudios referidos en PUBMED entre 1965 y Diciembre de 2010, más ensayos no publicados o aún en marcha referidos en la web ClinicalTrials.gov.

Conclusiones: La suplementación con ácidos grasos omega 3 produce una reducción pequeña aunque estadísticamente significativa de los síntomas de TDAH en niños, en comparación frente a placebo y en un plazo máximo de 4 meses.

Comentario

En diversos estudios se ha calculado que alrededor de la mitad de los niños diagnosticados de TDAH han sido expuestos, en mayor o menor grado, a alguna forma de “medicina alternativa y/o complementaria”. Últimamente se está dejando de ignorar en Medicina esta corriente de “tratamientos”, y cada vez más publicaciones de prestigio editan estudios de mayor

calidad sobre estos tratamientos, llenando un cierto vacío previo y proporcionando pruebas definitivas (al menos hasta la fecha, y todo lo definitivo que se pueden considerar las pruebas en Medicina) sobre sus efectos.

Dentro de estas “nuevas” aproximaciones al tratamiento del TDAH, el uso de suplementación alimentaria de los pacientes con ácidos grasos omega 3 de cadena larga es uno de los más extendidos. Sin embargo, los estudios publicados al respecto son pocos, y sus resultados poco consistentes. Por ello, una aproximación a estas publicaciones desde la metodología del meta-análisis parece muy oportuna.

Este estudio reúne los datos de 10 investigaciones, con un total de 699 niños, mayoritariamente diagnosticados de TDAH, pero también algunos con dislexia y trastorno del desarrollo de la coordinación. Ocho estudios usaron los ácidos grasos omega 3 en monoterapia, y los otros dos en combinación con tratamientos farmacológicos. En cuanto a los resultados, si bien de forma individual sólo dos estudios referían mejorías estadísticamente significativas, el análisis conjunto de los resultados mostró una mejoría, aunque pequeña, estadísticamente significativa. En el análisis de los resultados en función de los tipos de ácidos grasos omega 3 empleados, sólo los ensayos con tratamientos basados en dosis más altas de ácido eicosapentaenoico (EPA) se asociaron a una mejoría significativa, y no lo hicieron otros como el docosahexaenoico (DHA) y el linolénico.

Autor del comentario

Dr. Óscar Herreros.

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Cita original

Richardson AJ. Review: ω -3 fatty acids produce a small improvement in ADHD symptoms in children compared with placebo. *Evid Based Ment Health* 2012; 15 (2): 46.

Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad con Trastorno Oposicionista Desafiante en niños suecos: un estudio abierto de resolución conjunta de problemas.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de la Terapia de Resolución Conjunta de Problema (TRCP) en niños suecos entre 6 y 13 años diagnosticados de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y Trastorno Oposicionista Desafiante (TOD).



Diseño: Se seleccionaron 17 niños (12 niños y 5 niñas) entre 6 y 13 años (media: 9.2 años) diagnosticados de TDAH y TOD según criterios DSM-IV. Las 17 familias completaron entre 6 y 10 sesiones de entrenamiento en la TRCP con terapeutas experimentados en esta terapia. Una familia abandonó tras esta fase continuando el resto hasta el final del estudio.

Al inicio del estudio las familias fueron informadas de que tras la intervención con la TRCP podría prescribirse tratamiento farmacológico si estuviera indicado. Uno de los niños (con rasgos autistas asociados) llevaba dos años en tratamiento con metilfenidato y continuó con el mismo durante el estudio sin modificación de la dosis. El resto de los niños nunca habían recibido tratamiento farmacológico.

La medición de los resultados principales se realizó con las escalas de TDAH y TOD de la SNAP-IV y la escala de Impresión Clínica Global del investigador (CGI). Los resultados secundarios se evaluaron con la escala de Conners de 10 ítems y el Módulo de carga familiar por enfermedad (FBIM). Se realizaron mediciones al inicio del estudio, tras la intervención con la TRCP y seis meses después.

Resultados: En el total de las familias hubo una disminución significativa en las mediciones de la SNAP-IV (escalas de TDAH y TOD), escala de Conners y el FBIM tanto tras la intervención con la TRCP como a los seis meses de seguimiento. En la CGI se obtuvo una moderada o marcada mejoría en el 53% del total (9/17) al finalizar el tratamiento y en un 81% (13/16) a los seis meses de seguimiento.

Tras la TRCP, ocho de los niños, aunque mejoraron significativamente en la escala que evaluaba el TOD y en la subescala de labilidad emocional de la escala de Conners, apenas hubo mejoría en la sintomatología de hiperactividad/impulsividad. Estas ocho familias optaron por iniciar tratamiento farmacológico por este control insuficiente de los síntomas. El tratamiento utilizado fue metilfenidato de liberación prolongada (inicio con 0.5 mg/kg optimizando la dosis según la respuesta). A los seis meses de seguimiento los ocho niños seguían en tratamiento farmacológico (grupo Med) y los restantes, sin él (grupo No-Med). Sólo tras añadir la medicación, el grupo Med mostró una tendencia a la mejoría significativa en los síntomas del TDAH. En la evaluación a los seis meses no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Conclusión: La TRCP redujo significativamente los síntomas del TDAH y del TOD y la labilidad emocional. Un subgrupo mejoró de los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad únicamente tras añadir tratamiento con metilfenidato.

Comentario

En las últimas décadas se han desarrollado diferentes programas de entrenamiento para padres con niños con trastornos

de conducta, existiendo aún poca evidencia de su eficacia. La TRCP es un programa cognitivo-conductual desarrollado por RW Greene con el objetivo de ayudar a los adultos a comprender los factores cognitivos que pueden contribuir a las explosiones de agresividad en los niños. Se ha sugerido una mayor eficacia de la TRCP que los programas habituales de entrenamiento para padres. La TRCP se utiliza en la clínica frecuentemente, pero se necesitan investigaciones que avalen su eficacia.

El estudio presenta una serie de limitaciones ya reconocidas por los propios autores. Es un grupo pequeño, el diseño es abierto y no existe un grupo control. Prácticamente la mitad de los niños precisó iniciar tratamiento farmacológico por una respuesta insuficiente tras la TRCP. Al no haberse realizado en la evaluación inicial una valoración específica de la intensidad y gravedad de los síntomas de hiperactividad-impulsividad del TDAH, no es posible saber si los niños que precisaron iniciar tratamiento farmacológico fue por la severidad de sus síntomas o por otros factores (por ej: limitaciones de la TRCP per se, habilidad de los padres de este grupo para aplicar la TRCP,...). No obstante, es interesante señalar que al diferenciar en la escala de Conners entre las subescalas de inquietud-impulsividad y la subescala de labilidad emocional, fue evidente la mejoría de los síntomas emocionales a lo largo del estudio. Este resultado podría ser importante para sustentar la importancia de la TRCP en la reducción de la frustración y la conducta explosiva.

Para avalar la eficacia de esta terapia en niños con esta sintomatología serán necesarias investigaciones futuras con muestras mayores y modificaciones en los diseños metodológicos (por ej. una evaluación inicial que incluya una valoración específica de la intensidad y gravedad de los síntomas, una evaluación de las habilidades de los padres en la aplicación de la terapia de TRCP y la existencia de grupos control).

Autor del comentario

Dr. Rafael de Burgos Marín

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Cita original

Johnson M, Ostlund S, Fransson G, Landgren M, Nasic S, Kadesjo B, Gillberg C, Fernell E. Attention-deficit/hyperactivity disorder with oppositional defiant disorder in Swedish children – an open study of collaborative problem solving. *Acta Pædiatrica* 2012; 101: 624-630



Revisión: evidencia disponible insuficiente respecto a los programas de entrenamiento de padres de niños con TDAH

RESUMEN

Pregunta: ¿Reducen los programas de entrenamiento de padres los síntomas y problemas asociados en los niños con TDAH?

Métodos: revisión sistemática y meta-análisis.

Selección de estudios: ensayos aleatorizados controlados, incluyendo estudios “cuasi-aleatorizados”, en los que se compara el entrenamiento de padres con ningún tratamiento, lista de espera, o tratamiento habitual. La búsqueda incluyó publicaciones hasta Septiembre de 2010.

Conclusiones: los programas de entrenamiento de padres pueden reducir las conductas internalizadas en comparación con el tratamiento habitual en niños con TDAH. Los diferentes estudios obtuvieron resultados diferentes respecto al efecto del entrenamiento de padres sobre los comportamientos generados por los síntomas del TDAH, tanto en casa como en el colegio. En general, los estudios son escasos, los participantes son pocos, y su calidad es limitada. La evidencia es insuficiente para guiar la práctica clínica en el uso de programas de entrenamiento de padres para manejar el TDAH en niños.

Comentario

Los programas de entrenamiento de padres, basados en métodos conductuales o cognitivo-conductuales, son intervenciones universalmente recomendadas para el TDAH, dentro de un diseño de tratamiento multimodal. Ante esta universalidad, nos encontramos con la primera cuestión llamativa: los autores de la revisión encuentran tan sólo cinco estudios que reúnan requisitos suficientes para su selección, que suman un total de 284 participantes. El meta-análisis de estos estudios lleva a los autores a concluir que la evidencia para recomendar esta forma de tratamiento en el TDAH no es suficientemente fuerte como para su inclusión en todas las guías de tratamiento. Su utilidad parece limitarse a los síntomas internalizantes, el estrés de los padres y su autoconfianza.

No obstante, debe tenerse en cuenta un factor crítico, como es que la selección de estudios se centró en aquellos que utilizaban el entrenamiento de padres como tratamiento único, excluyendo por tanto los estudios que incluían fármacos o que usaban diseños terapéuticos multimodales. Puesto que el uso de estos programas de entrenamiento de padres se recomienda en las guías clínicas en general en el seno de un programa multimodal, parece que en tales casos no serían aplicables las conclusiones de la revisión. No obstante, muchas guías de práctica clínica mantienen la recomendación de utilizar este tipo de programas como primera línea de tratamiento en ciertos casos:

preescolares, TDAH leve-moderado, etc. Quizás convendría revisar estas últimas recomendaciones a la luz de las conclusiones presentadas.

Autor del comentario

Dr. Óscar Herreros.

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Cita original

Laforett D. Review: insufficient evidence available on parent training programmes for ADHD in children. Evid Based Ment Health 2012 Apr 27. [Epub ahead of print]

Costes y beneficios del cribado selectivo de causas de muerte súbita cardiaca en niños y adolescentes*

RESUMEN

Antecedentes: La muerte súbita cardiaca en niños es un suceso tan raro como devastador. Los expertos han debatido la utilidad de los programas de cribado en la comunidad mediante el uso de un electrocardiograma, centrados en dos grupos con potencial de alto riesgo: escolares que inician tratamiento psicoestimulante para el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad, y adolescentes deportistas.

Métodos y Resultados: Los modelos de simulación incorporaban prevalencia, sensibilidad y especificidad, y los algoritmos de tratamiento se construyeron para determinar el coste-efectividad del cribado selectivo de la muerte súbita cardiaca. Los algoritmos clínicos se construyeron para niños asintomáticos que iniciaban tratamiento psicoestimulante para el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (de 8 años de edad) o que participaban en actividades deportivas (de 14 años de edad), y que presentaban un electrocardiograma con un hallazgo positivo que sugiriera uno de los tres más frecuentes trastornos pediátricos causales de muerte súbita cardiaca, e identificable mediante ECG. La información para desarrollar los supuestos de los modelos de simulación se extrajo de la literatura existente, las tasas de Medicaid, y la opinión de expertos.

Los análisis de sensibilidad examinaron los rangos de los parámetros para identificar las fuentes de incertidumbre. Los resultados incluyeron costes y la pérdida de años de vida causada por el trastorno relacionado con la mortalidad. Nuestros modelos estiman que el cribado de los tres trastornos simultáneamente podría reducir el riesgo de muerte súbita por 3,6 a $7,5 \times 10^{-5}$, con aumentos previstos de la esperanza de vida de 0,8 a 1,6 días por persona valorada. El incremento de coste-efectividad del cribado es de 91.000 a 204.000 dólares por año

* Para más información, ver apartado 4.8. Reacciones adversas de la ficha técnica de Concerta y resto de formulaciones de metilfenidato.



de vida.

El análisis de sensibilidad mostró que la prevalencia asumida de la enfermedad, la mortalidad de referencia, y el riesgo relativo de mortalidad derivado de la medicación estimulante y de la participación en deportes tuvo el mayor impacto en la estimación del coste-efectividad.

Conclusión: Los resultados basados en la asunción en favor del cribaje de la muerte súbita cardiaca indicaron que su coste es alto en relación con sus beneficios para la salud.

Comentario

El presente estudio valora el coste-efectividad de hacer un estudio electrocardiográfico en dos poblaciones pediátricas en las que en diversos momentos se ha recomendado dicha prueba clínica: niños con TDAH en los que se va a iniciar tratamiento farmacológico psicoestimulante, y adolescentes deportistas. El riesgo de muerte súbita cardiaca en la infancia es muy bajo; sin embargo, hay algunas patologías cardiacas que pueden provocarla. En caso de diagnosticar algunas de estas enfermedades en un niño, aún siendo asintomático en el momento del diagnóstico, se acepta que el riesgo disminuye si se evitan los fármacos psicoestimulantes y las actividades deportivas estresantes. Algunos de estos trastornos reúnen las condiciones de: ser habitualmente asintomáticos, poder diagnosticarse con un ECG, y tener una prevalencia suficiente para que su despistaje sistemático en niños de riesgo potencial pueda ser clínicamente razonable.

Los autores escogieron tres de estos trastornos, el síndrome de Wolff-Parkinson-White, la cardiomiopatía hipertrófica y el síndrome del QT largo, para valorar el coste-efectividad de su evaluación sistemática en los grupos pediátricos de riesgo definidos. Sin embargo, y a pesar de plantearse de inicio este escenario clínico aparentemente favorable para un resultado positivo, el coste-efectividad demostrado fue claramente desfavorable, cifrándose en 91.000 dólares por año de vida salvado para los adolescentes deportistas, y aún más, 204.000 dólares, para los niños con TDAH. Siendo indudable que la vida humana no tiene precio, desde el punto de vista del coste social, gasto de recursos y riesgos asociados, esta valoración sistemática de un ECG en todo niño afectado de TDAH supera claramente el límite aceptado de coste-eficacia de 50.000 a 100.000 dólares por año de vida. Ello se debe, entre otras razones, no tanto al coste económico de las pruebas como al hecho de que la valoración en la etapa infantil de estas patologías cardiacas es poco fiable, haciéndose en extremo difícil identificarlas y, por tanto, prevenir la muerte súbita cardiaca y reducir su mortalidad. Y no hay que olvidar, en línea con los autores del estudio, que puesto que los recursos son finitos, priorizar un determinado gasto implica relegar otro, quizás menos impactante pero más beneficioso.

Por otra parte, y ya en el caso del TDAH, el gran impacto mediático de las supuestas repercusiones cardiovasculares de

su tratamiento farmacológico, y la forma en que se difundió, han oscurecido el peso del otro lado de la balanza: la gran propensión de estos pacientes a sufrir accidentes en general, y accidentes de tráfico en particular, y la considerablemente mayor prevalencia, y mayor mortalidad, de estos frente a la muerte súbita cardiaca. Accidentes que se sabe fehacientemente que se reducen de forma importante con el tratamiento farmacológico del TDAH.

Autor del comentario

Dr. Óscar Herreros.

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Cita original

Leslie LK, Cohen JT, Newburger JW, Alexander ME, Wong JB, Sherwin ED, Rodday AM, Parsons SK, Triedman JK. Costs and benefits of targeted screening for causes of sudden cardiac death in children and adolescents. *Circulation* 2012; 125: 2621-2629.

El uso de fármacos para el TDAH en niños y adultos jóvenes no aumenta el riesgo de efectos adversos cardiovasculares serios en comparación con el no uso*

RESUMEN

Pregunta: ¿Presentan los niños y adultos jóvenes en tratamiento farmacológico para el TDAH un riesgo aumentado de efectos adversos cardiovasculares serios?

Población: 1.200.438 niños y adultos jóvenes (entre 2 y 24 años, media de edad 11,1 años al inicio). Se incluyó a los pacientes que presentaban afecciones cardiacas congénitas.

Métodos: Estudio retrospectivo de cohortes (basado en historias médicas).

Conclusiones: Los niños y adultos jóvenes en tratamiento farmacológico para el TDAH no muestran un riesgo aumentado para presentar efectos adversos cardiovasculares serios en comparación con no tratados. El intervalo de confianza de los análisis no descarta la posibilidad de un riesgo aumentado, pero la magnitud de este incremento potencial sería pequeña en términos absolutos, ya que la tasa de efectos adversos cardiovasculares serios en el grupo fue baja: 3,1 eventos por 100.000 personas-año.

Comentario

La supuesta relación entre el riesgo cardiovascular, y sobre todo la muerte súbita cardiaca, y el uso de tratamientos farmacológicos en el TDAH, es una preocupación médica y social recurrente, a menudo utilizada como argumento central en el

* Para más información, ver apartado 4.8. Reacciones adversas de la ficha técnica de Concerta y resto de formulaciones de metilfenidato.



cúmulo de críticas, tantas veces interesadas y parciales, organizadas en torno a esta enfermedad.

Hasta la fecha, la escasísima prevalencia de sucesos de este tipo en la población infanto-juvenil ha determinado que los resultados de los estudios dirigidos a esclarecer la existencia o no de esta relación hayan sido poco concluyentes. Así, la tasa de muerte súbita inesperada en población general se calcula en 1,3-1,6/100.000 habitantes-año, mientras que esta misma tasa es de 0,5/100.000 para los pacientes tratados con sales de anfetaminas, y de 0,19/100.000 para los tratados con metilfenidato. Sin embargo, en el año 2005, la detección en Canadá de 20 posibles casos de muertes súbitas no explicadas (14 niños y 6 adultos) llevó al gobierno canadiense a suspender la comercialización del Aderall XR®. De estos 20 pacientes, 5 tenían defectos cardíacos estructurales previos, y el resto presentaban una historia médica familiar de taquicardia ventricular, muertes por golpe de calor, hígado graso, infarto de miocardio y diabetes tipo I. En muy breve espacio de tiempo se levantó la suspensión del fármaco.

Un año después, la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. recomendó la inclusión de un black box warning en los psicoestimulantes avisando de su posible asociación con el riesgo de muerte súbita o efectos adversos cardiovasculares, pero eventos cardiovasculares, si bien reconocía no disponer de datos concluyentes en este sentido. En noviembre del 2011, la FDA dio a conocer información actualizada acerca de un estudio a gran escala en niños y adultos jóvenes tratados con medicamentos para el TDAH. Según este, no se hallaba ninguna correlación entre el uso de psicoestimulantes y atomoxetina para el TDAH y la aparición de eventos cardiovasculares adversos. El impacto mediático de este anuncio ha sido nulo.

La tasa de efectos adversos cardíacos asociados al uso de psicoestimulantes es extremadamente pequeña, pero precisamente este bajísimo número ha determinado las dificultades para establecer de forma definitiva su seguridad en este aspecto. En la actualidad, se considera que sólo la presencia de historia médica familiar de arritmias o de muerte temprana por causas cardíacas, o la historia personal de anomalías cardíacas estructurales, dolor de pecho, palpitaciones, disnea o episodios no explicados de debilidad y mareos, sobre todo durante la realización de ejercicio, justifican la recomendación de realizar un electrocardiograma y una consulta cardiológica previos al inicio del tratamiento psicoestimulante.

Autor del comentario

Dr. Óscar Herreros.

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Cita original

Winterstein AG. Use of ADHD drugs in children and young adults does not increase risk of serious cardiovascular adverse

events compared with non-use. *Evid Based Ment Health* 2012; 15 (2): 43.

Cómo predecir el impacto del metilfenidato sobre el riesgo cardiovascular en niños con Trastorno por Déficit de Atención: el metilfenidato mejora la disfunción autonómica en niños con TDAH*

RESUMEN

Antecedentes: Aunque los psicoestimulantes se han propugnado durante mucho tiempo como tratamiento de primera elección en el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH), en años recientes ha habido una preocupación creciente sobre su seguridad cardiovascular. Nos propusimos investigar si las mediciones de la función autonómica mediante el análisis del dominio tiempo de la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC) en el electrocardiograma Holter de 24 horas son útiles para predecir el riesgo de muerte súbita cardíaca en el TDAH en niños y adolescentes.

Métodos: Analizamos la VRC obtenida de niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH antes (n=12) o durante (n=19) el tratamiento médico con metilfenidato, con edades de $10,8 \pm 2,0$ años (media \pm DE), que habían sido remitidos a nuestra Clínica Ambulatoria de Cardiología Pediátrica para descartar un defecto cardíaco. Como grupo control, comparamos con los datos de VRC de 19 niños sanos, pareados en edad, sin defecto cardíaco.

Resultados: Los parámetros medios de VRC obtenidos del ECG de 24 horas en niños con TDAH antes del tratamiento con metilfenidato mostraron valores significativamente menores comparados con los de los niños sanos en RMSSD (26 ± 4 ms versus 44 ± 10 ms, $P \leq 0.0001$) y pNN50 ($6,5 \pm 2,7\%$ versus $21,5 \pm 9,0\%$, $P \leq 0.0001$). Estos valores mejoraron en los niños tratados con metilfenidato (RMSSD: 36 ± 8 ms; pNN50: $14,2 \pm 6,9\%$).

Conclusión: Los niños que padecen TDAH muestran cambios significativos en la VRC, que refleja predominantemente un tono vagal disminuido, un factor de riesgo de muerte súbita cardíaca bien conocido en adultos. En nuestro estudio piloto, el tratamiento con metilfenidato mejora la VRC.

Comentario

Los autores de este estudio presentan una investigación piloto en la que se evalúan determinados parámetros de función cardíaca en niños afectados de TDAH, sin y con tratamiento con metilfenidato. Y sus conclusiones son tan llamativas como controvertidas.

En niños con TDAH y sin tratamiento farmacológico, los

* Para más información, ver apartado 4.8. Reacciones adversas de la ficha técnica de Concerta y resto de formulaciones de metilfenidato.



parámetros evaluados, aunque cerca de la normalidad, están igualmente cerca de los valores considerados límites en los adultos para considerar un riesgo incrementado de muerte súbita cardíaca. Estos valores reflejan una actividad autónoma parasimpática disminuida, que los autores interpretan como una falta de maduración fisiológica de la función autónoma con un tono parasimpático bajo en estos niños. Independientemente de otros factores, este tono parasimpático bajo es de por sí, un factor de riesgo de muerte súbita cardíaca.

Por otra parte, los niños con TDAH en tratamiento farmacológico mejoraron significativamente los valores de los parámetros cardíacos evaluados, hasta casi alcanzar la normalidad. Además, este aumento refleja un tono vagal mayor, considerado factor protector de muerte súbita cardíaca. Quizás estos resultados puedan explicar los obtenidos en recientes estudios poblacionales muy amplios sobre muerte súbita cardíaca en niños con TDAH tratados, en los que parece verse una tendencia a la menor prevalencia de muerte súbita y efectos adversos cardíacos graves en estos niños respecto a la población general.

Ya tenemos con estos resultados datos para la polémica. Pero, en este caso, una polémica no basada en alarmas mediáticas infundadas, opiniones interesadas o simplezas reduccionistas. Y, sobre todo, materia para pensar en el entorno clínico.

Autor del comentario

Dr. Óscar Herreros.

Psiquiatra Infanto-Juvenil. Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Cita original

Buchhorn R, Müller C, Willaschek C and Norozi K. How to predict the impact of methylphenidate on cardiovascular risk in children with Attention Deficit Disorder: Methylphenidate improves autonomic dysfunction in children with ADHD. ISRN Pharmacology 2012, Article ID 170935, doi:10.5402/2012/170935.



**Para comentarios, sugerencias o envío de artículos para comentar
contactar con el Coordinador, Dr. Óscar Herreros, a través del e-mail
oherreros@gmail.com**

Patrocinado por Laboratorio

JANSSEN-CILAG, S.A

P-9733

Disclaimer: “Esta publicación se presenta como un servicio de información y formación científica en la profesión médica. Las opiniones, comentarios y contenidos elaborados por los diferentes autores son titularidad de éstos y de su exclusiva responsabilidad por lo que no son, ni representan necesariamente la opinión de Janssen-Cilag. Asimismo Janssen-Cilag. no se hace responsable de los mismos ni de la utilización que se haga de ellos.”.

SELENE EDITORIAL, S.L, C/Jeréz, 21, 28231 Las Rozas (Madrid)
Telf. 91 639 59 65

editorial
SELENE

Soporte válido nº1/04-R-CM
ISBN: 1130-2512



© 2012 Selene Editorial, S.L., y los autores se reservan todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso del editor y los autores.