

Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos

Fernando Mulas, Rubén Gandía, Patricia Roca, Máximo C. Etchepareborda, Luis Abad

Introducción. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es la problemática más frecuente del neurodesarrollo infantil con repercusiones significativas que se prolongan hasta la edad adulta, por lo que una adecuada intervención terapéutica es decisiva para su mejor pronóstico.

Objetivos. Identificar las opciones farmacológicas idóneas en función de las características del paciente y describir los nuevos fármacos.

Desarrollo. Se analiza cómo las intervenciones terapéuticas pueden estar condicionadas por el sustrato anatómico cerebral, las bases bioquímicas, la genética, las exploraciones neurofisiológicas, los estudios neuropsicológicos, y los síntomas y subtipos clínicos. Se da importancia relevante a los estudios neuropsicológicos, especialmente de las funciones ejecutivas, incluyendo la valoración de la atención, controles de impulsos, e interferencia y flexibilidad cognitiva. Las consideraciones sobre las características señal-ruido pueden ser útiles para la elección del fármaco.

Conclusiones. El desarrollo de las opciones terapéuticas farmacológicas en el TDAH abre expectativas de aplicabilidad y mayor especificidad en la práctica diaria en función de las características propias del paciente. La psicoeducación siempre debe incluirse y es recomendable un estudio riguroso de cada niño en particular, analizando las características propias neuropsicológicas de su función cerebral para razonar sobre la opción farmacológica idónea que posibilite una evolución más favorable.

Palabras clave. Atomoxetina. Guanfacina. Lisdexanfetamina. Metilfenidato. Psicoeducación. TDAH.

Introducción

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es la problemática del neurodesarrollo más frecuente en la clínica neuropediátrica, afectando a un 5-7% de los niños, lo que representa al menos uno de cada aula escolar [1,2]. Las implicaciones académicas, conductuales y sociales son relevantes, especialmente en el subtipo combinado, y sólo una intervención decidida con medicación y un adecuado apoyo terapéutico psicológico y pedagógico posibilitan un mejor pronóstico, el cual muchas veces es incierto. Profundizar en el conocimiento de los mecanismos cerebrales anatómicos y electrofisiológicos permite ahondar en la comprensión del síndrome como lo que es, un trastorno biológico del desarrollo madurativo cerebral, por lo que conocer mejor la farmacología y los nuevos fármacos para el TDAH posibilita mejores expectativas pronósticas.

Las frecuentes implicaciones comórbidas del TDAH [3] hacen precisa, en ocasiones, una terapia combinada farmacológica y, por otra parte, siempre

debe recomendarse la psicopedagógica. La psicoeducación es muy importante e implica el desarrollo del entrenamiento a los padres para el manejo de la conducta con sus hijos y también debe incluir el apoyo escolar en el colegio mediante el intercambio de información y entrenamiento de los profesores, facilitando, por otra parte, el apoyo específico en las tareas deficitarias. La terapia combinada [4] consigue los mejores resultados en el control evolutivo de estos niños y, por otra parte, la acción y elección farmacológica debe contemplarse relacionada con el sustrato anatómico cerebral, las bases bioquímicas, la genética, las exploraciones neurofisiológicas, los estudios neuropsicológicos y los síntomas y subtipos clínicos, individualizando por tanto el tratamiento.

Sustrato anatómico neurobiológico

La neuroimagen comenzó a dar las primeras explicaciones 'visuales' del funcionamiento cerebral en el

Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica, INVANEP (F. Mulas, R. Gandía, P. Roca). Centro de Neurodesarrollo Interdisciplinar, RED CENIT (M.C. Etchepareborda, L. Abad). Valencia, España.

Correspondencia:

Dr. Fernando Mulas Delgado. Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP). Artes Gráficas, 23, bajo. E-46010 Valencia.

E-mail:

fernando.mulas@invanep.com

Declaración de intereses:

F.M. es consultor y conferenciante en reuniones patrocinadas por Juste, Janssen, Rubió y Shire. Es investigador en ensayos clínicos de Lilly y Shire y miembro *advisory board* de Shire. Los demás autores declaran la inexistencia de conflicto de intereses.

Aceptado:

13.04.12.

Cómo citar este artículo:

Mulas F, Gandía R, Roca P, Etchepareborda MC, Abad L. Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 3): S41-S53.

© 2012 Revista de Neurología

TDAH, primero con los hallazgos neuroanatómicos, inicialmente con la tomografía computarizada, luego con la resonancia magnética y, más tarde, con las pruebas de neuroimagen funcional que ofrecen demostrativas imágenes del cerebro ante determinadas tareas neuropsicológicas. La resonancia magnética funcional (RMf), la tomografía por emisión simple de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), mediante mediciones del flujo cerebral o del metabolismo de la glucosa, están permitiendo correlacionar las respuestas clínicas a las diferentes imágenes de cómo se comporta el cerebro. También la magnetoencefalografía (MEG) ha aportado hallazgos novedosos relacionados con el TDAH.

Los estudios anatómicos cerebrales de niños con TDAH han demostrado una lentificación en el desarrollo cerebral, y el volumen global del cerebro de estos niños es inferior a los controles normales, al igual que es menor el volumen del cerebelo, especialmente en las porciones posteroinferiores (lóbulos VIII a X) del vermis [5]. Se ha descrito una disminución de la sustancia gris en el giro frontal derecho y en el giro del cíngulo posterior derecho. También en casos de TDAH, el putamen es más pequeño bilateralmente y hay una disminución del globo pálido derecho.

El déficit en el control inhibitorio del impulso es lo que mejor define al TDAH y es una función que corresponde al área prefrontal, por lo que los estudios de neuroanatomía topográfica y funcional se centran más en esta área. Con la SPECT se ha demostrado una distribución anormal de flujo sanguíneo regional en niños con TDAH. También en estos niños, la PET cerebral pone de manifiesto una disminución del metabolismo regional de la glucosa en el lóbulo frontal. La RMf ha demostrado que, en los niños con TDAH, ante tareas de inhibición (tareas *go/no go* y tipo Stroop, así como *stop-signal*), se ha encontrado una hipoactivación de la corteza cerebral en el hemisferio derecho y en el núcleo caudado y en el cíngulo anterior, poniéndose de manifiesto cómo el TDAH puede ser reflejo de una disfunción del proceso de maduración del lóbulo prefrontal y de su relación con estructuras subcorticales que pasan por el cíngulo y otras que llegan al cerebelo. Los circuitos corticoestriatotalamocorticales seleccionan, inician y ejecutan respuestas motoras y sensitivas complejas, y los circuitos cerebelosos proporcionan las directrices de estas funciones.

En relación con la MEG, el Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP), el Centro de Neurodesarrollo Interdisciplinar (RED CENIT) de Valencia y el Centro de Magnetoencefalografía de la Universidad Complutense de Madrid (profesor

T. Ortiz) realizaron un estudio en niños con TDAH comparados con un grupo control con el fin de encontrar un marcador biológico de la atención. Encontraron, en dicho estudio, que en el grupo de control sin patología existe un circuito normal para el sistema atencional en donde dos regiones del cerebro, el cíngulo y la región dorsolateral de las regiones prefrontales desempeñan un protagonismo relevante. Por el contrario, en los niños con TDAH se encontró una diferencia significativa con respecto al circuito normal, así como una diferencia entre los grupos de predominio combinado e inatento, más negativo en los últimos en contra de lo esperado, sugiriendo estos datos que la disfunción frontal del TDAH (cíngulo) puede ser secundaria a un déficit precoz y anormalmente temprano en las áreas temporales (límbicas). La respuesta en el lóbulo medial temporal en los niños controles es entre 200 y 300 ms, y ello predice una respuesta posterior en el córtex cingulado anterior a los 400-500 ms. En contraste con lo anterior, los niños con TDAH tienen una rara respuesta temprana, de forma precoz, en el lóbulo parietal inferior izquierdo, así como en el giro temporal posterosuperior, y casi no reaccionan en el córtex cingulado anterior. Eso implica que, aunque perciben el estímulo, e incluso demuestran una reacción más fuerte ante él, no lo procesan como señal interactiva en el córtex cingulado. Estos estudios apoyan la teoría de una disfunción frontal en el TDAH, pero también de que las disrupciones en los procesos límbicos tempranos pueden ser las responsables de los déficits en las funciones de un nivel superior [6].

Bases neurobioquímicas

El sistema atencional se divide en dos grandes sistemas: anterior y posterior [7-9]. El anterior, o sistema ejecutivo, lo conforman estructuras como el sistema límbico y las áreas frontales y prefrontales. El sistema posterior lo constituyen las áreas sensoriales del lóbulo parietal, el tálamo óptico y el tronco cerebral.

Los neurotransmisores más destacados de los circuitos atencionales pertenecen al sistema adrenérgico de las catecolaminas. La dopamina y la noradrenalina muestran una diversa distribución sobre el cerebro. La dopamina domina en áreas anteriores y la noradrenalina en las posteriores. Existen de tres a cinco veces más neuronas dopaminérgicas que noradrenérgicas en el cerebro.

A diferencia de las difusas proyecciones del sistema noradrenérgico, el sistema dopaminérgico se

organiza topográficamente en dos grupos: el sistema mesoestriatal y el sistema mesolímbico-mesocortical [7,9]. Cuando hablamos de procesos atencionales, interesará conocer cuáles son los neurotransmisores involucrados en las diferentes formas de atención. Para clarificar este concepto es importante reconocer diferentes formas de atención, las cuales responden a sustratos neurobiológicos y neurobioquímicos distintos.

Bases genéticas

Diversos estudios han puesto de manifiesto la mayor prevalencia del TDAH entre los familiares [10,11]. Los estudios en gemelos han mostrado una heredabilidad en torno al 76%, lo que constituye una de las más elevadas para un fenómeno biológico. Los estudios de biología molecular se han centrado fundamentalmente en los genes implicados en los sistemas de neurotransmisión de la dopamina y la noradrenalina. La mayor evidencia en los estudios de polimorfismos de nucleótidos simples se ha encontrado en marcadores en los genes del receptor D_4 de la dopamina (*DRD4*), del receptor D_5 de la dopamina (*DRD5*), del transportador de la dopamina (*SLC6A3/DAT1*), del receptor 1B de la serotonina (*HTR1B*), del transportador de la serotonina (*SLC6A4/5HTT*) y de la proteína 25 asociada al sinaptosoma (*SNAP-25*) [12]. El genotipo *DRD4* influye sobre el volumen del córtex prefrontal, así como el del *DAT1* sobre el del núcleo caudado, estructuras implicadas en los circuitos funcionales implicados en la fisiopatología del TDAH [13].

Existe un genotipo en el gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) que se ha asociado a trastornos de conducta en pacientes con TDAH [14]. Los estudios de asociación de genoma ampliado, que analizan la distribución de más de 100.000 polimorfismos de nucleótidos simples distribuidos a lo largo de todo el genoma, no han conseguido encontrar una asociación robusta de polimorfismos de nucleótidos simples, como ha ocurrido en otras enfermedades neuropsiquiátricas [15]. En la actualidad, algunos estudios relacionan genes implicados tanto en el TDAH como en los trastornos del espectro autista, abriendo el camino a una fisiopatología inicial común con diferente expresividad fenotípica en el tiempo [16]. Recientemente, se ha introducido un *kit* comercial en España (Neurofarmagen®) que analiza variaciones en distintos genes implicados en la susceptibilidad (*DAT1*, que codifica para el transportador de dopamina), farmacogenética (*ADRA2A*, que codifica para el transportador α -adrenérgico;

COMT, implicado en la degradación de las catecolaminas; *CYP2D6*, que codifica una de las subunidades del citocromo P450; *DAT1*) y comorbilidad (*COMT*, *OPRM1*, que codifica para el receptor de opioides μ -1). Nuestra experiencia inicial en el INVANEP sobre una muestra de 40 pacientes mostró una correlación positiva entre la presencia de variantes alélicas de riesgo en los genes *OPRM1*, *COMT* y *ADRA2A*, y una respuesta positiva al tratamiento con metilfenidato (MTF). Esta muestra, aunque limitada, indica el camino para estudios futuros que nos orienten sobre el mejor tratamiento posible y el riesgo de presentar comorbilidades.

Hallazgos neurofisiológicos

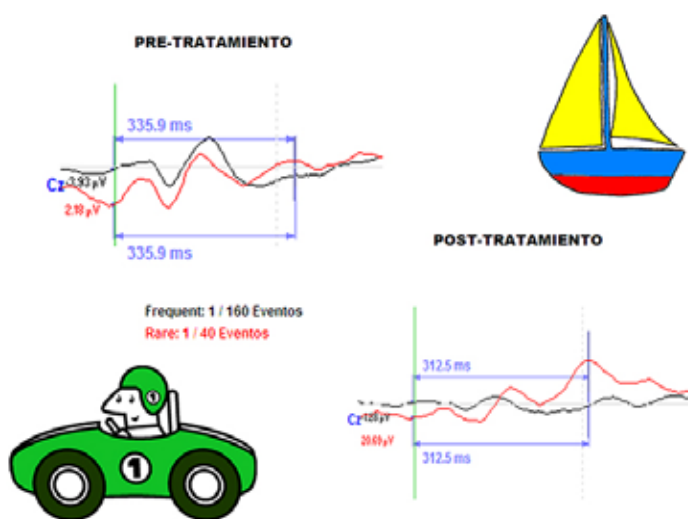
Electroencefalograma

El registro electroencefalográfico (EEG) no tiene valor desde el punto de vista diagnóstico del TDAH, pero es una exploración que no tiene riesgos y nos da una valiosa información de cómo está funcionando la actividad eléctrica cerebral, dado que no hay que olvidar que estamos ante el trastorno del neurodesarrollo más frecuente, y que además se han descrito alteraciones EEG paroxísticas en los niños con TDAH que, en algunas series, llegan al 15-20% de los casos [17]. Esto tiene aún más valor cuando se objetivan alteraciones del patrón de sueño que no se sospechen que estén condicionadas por los fármacos, en cuyo caso es oportuno hacer un estudio de polisomnografía [18]. Es importante recordar que la mitad de los niños con TDAH tiene alteraciones del sueño, siendo la más frecuente el síndrome de las piernas inquietas.

Por otra parte, ante la mínima sospecha de que los problemas atencionales puedan estar relacionados con episodios de 'ausencias', es obligado hacer un estudio EEG. En todo caso, no debería obviarse sistemáticamente el EEG, pues son alteraciones relevantes que nos sorprenden en pacientes que nunca han tenido crisis y al menos hay que tener la precaución de informar a los padres y reconsiderar la conveniencia de dar un psicoestimulante cuando hay paroxismos epilépticos frecuentes en un niño con TDAH, siendo lo más prudente, entonces, pensar en un fármaco de efecto no psicoestimulante.

No debemos olvidar tampoco que los niños con epilepsia tienen trastornos de los mecanismos atencionales con mucha más frecuencia [19,20] y que, además, son los que condicionan los problemas del aprendizaje y complican la vida de estos niños y de sus padres. Recordemos que la epilepsia no sólo in-

Figura 1. Ejemplo de potencial P300 cognitivo en un niño con TDAH, antes y después del tratamiento con metilfenidato.



cluye las manifestaciones de crisis epilépticas, y que por ello en los niños epilépticos es muy conveniente hacer una completa valoración neuropsicológica que incluya el estudio de los mecanismos atencionales. En todo caso, un paciente epiléptico bien controlado, con una epilepsia no activa, puede tomar fármacos psicoestimulantes si con ello se incide positivamente en la evolución clínica de sus síntomas de TDAH [21].

Potenciales evocados: estudio de la onda P300

La prueba neurofisiológica más relacionada con el TDAH es el estudio de los potenciales evocados cognitivos, cuyo componente P300 es el más relevante en este aspecto. Se trata de una onda positiva de aparición en torno a los 300 ms tras el inicio de un estímulo diana, y que tiene su mayor expresión en el área central de la línea media (región Cz) [22].

En un registro de potenciales evocados cognitivos con paradigma *oddball*, se presentan al niño dos estímulos distintos que aparecen de forma azarosa y se le pide que apriete un botón ante la aparición de uno de los dos. Puede hacerse con dos estímulos auditivos diferentes, en los que uno de ellos es más infrecuente, o con estímulos visuales como presentar repetitivamente una misma imagen (un coche), alternándola de forma esporádica con otra (un barco), siendo siempre el estímulo infrecuente el que define la onda P300.

Diversos estudios han puesto de manifiesto una diferente distribución topográfica de la P300 en los niños con TDAH con respecto a su grupo control de la misma edad, un alargamiento en la latencia de aparición del componente P300 y una disminución de la amplitud máxima de dicha onda [23-26].

El registro de los potenciales evocados cognitivos se ha mostrado como una técnica útil para objetivar los correlatos neurofisiológicos basales del sujeto con TDAH. En un trabajo reciente [27], se ha observado que los potenciales evocados cognitivos muestran diferencias significativas en su latencia y amplitud entre los niños con diagnóstico de TDAH y los controles de la misma edad, y se han hallado correlaciones estadísticamente significativas entre algunas variables del P300 y los índices de una medida de funcionamiento ejecutivo en el hogar: la versión para padres de la *Behavior Rating Inventory for Executive Function*. Además, esta técnica ha mostrado su utilidad en el seguimiento evolutivo para analizar los cambios consiguientes a la intervención terapéutica (Fig. 1) e identificar perfiles clínicos de pacientes respondedores a la medicación [28-30].

Estudios neuropsicológicos

Si consideramos la conveniencia de perfilar mejor el diagnóstico para una más cualificada intervención y seguimiento futuro del niño con TDAH, es conveniente evaluar el funcionamiento cerebral superior que regula el control inhibitorio, los procesamiento de la atención y las funciones ejecutivas, fundamentales para el correcto aprendizaje, incluida la memoria de trabajo, tal y como al respecto han manifestado algunos autores, que opinan que el trastorno debería ser mejor caracterizado mediante el estudio de las funciones ejecutivas, y definir así los subtipos según el patrón de afectación [31]. Las funciones ejecutivas son un término usado para describir un conjunto de procesos cognitivos de control que favorecen una conducta dirigida a conseguir objetivos [32]. Las funciones ejecutivas permiten el diseño de planes, la selección de conductas, la autorregulación de los procesos para la consecución del objetivo a realizar, la flexibilidad y la organización de la tarea propuesta [33].

Existen tres algoritmos básicos de diagnóstico y entrenamiento en funciones ejecutivas en las disfunciones prefrontales observadas en los pacientes con TDAH [31]. Cada uno de estos síndromes es el corresponsable de dificultades o trastornos específicos, incluyendo:

- *Síndrome prefrontal medial o del cíngulo anterior*: pérdida de la espontaneidad y de la iniciativa, apatía, pasividad, trastornos del lenguaje, conducta de imitación-utilización, alteraciones en pruebas de atención e inhibición.
- *Síndrome dorsolateral*: trastorno cognitivo, disfunción ejecutiva relacionada con la planificación, trastornos de la flexibilidad cognitiva, trastornos en las fluencias verbales y no verbales, trastorno de la programación motora, trastornos de la resolución de problemas, desmotivación, memoria de trabajo, razonamiento y formación de conceptos.
- *Síndrome orbitofrontal*: trastornos de desinhibición, en el control de impulsos, falta de responsabilidad, conducta antisocial o indecente, alteraciones del juicio, cambios de humor, irritabilidad, distractibilidad, incapacidad para realizar un esfuerzo sostenido, regulación emocional.

Síndrome medial o del cíngulo anterior: regulación de la atención

La manifestación fundamental del síndrome del cíngulo es el déficit de los diferentes procesos atencionales. La atención es la vía de entrada para realizar cualquier proceso cognitivo, mientras que las funciones ejecutivas permiten la resolución de problemas y la adaptación a nuevas situaciones.

Los mecanismos atencionales más importantes que están implicados en el sistema de procesamiento de la información son el sistema preatencional, la atención sostenida y la atención selectiva [34].

El rendimiento de cada uno de estos tipos de atención puede medirse mediante distintos tests, computarizados o no, que son sensibles a las disfunciones ejecutivas y que están incluidos en una batería neuropsicológica de diagnóstico donde, además de medir las funciones ya mencionadas, también hay que medir los distintos tipos de memoria, la fluencia de lectura, la capacidad para nominar, las estrategias de planificación y, por último, el nivel cognitivo del niño (cociente intelectual).

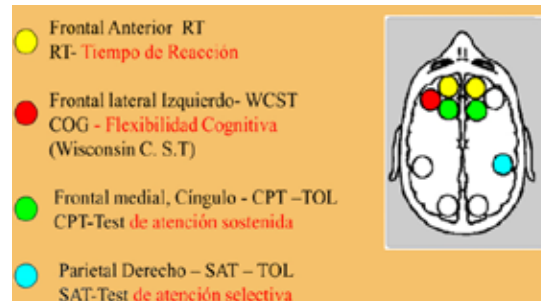
Sistema preatencional

Se valora con el test *Reaction Time*, que analiza tiempos de reacción auditivos y visuales. Se estudia el *input* sensorial, es decir, cómo y a qué velocidad recibimos la información.

Atención sostenida

Se estudia con el *Continuous Performance Test*. *Performance* se refiere a cómo gestionamos la información. Se realiza una curva de fatiga atencional. Se

Figura 2. Representación topográfica de funciones cerebrales superiores.



analizan omisiones, errores de impulsividad y de espera. Se obtiene información sobre el tiempo promedio de respuestas. Este test permite valorar procesos de análisis, razonamiento, almacenamiento, organización, planificación y programación de las respuestas.

Atención selectiva

Se valora mediante el *Selective Attention Test*. Se analizan aquí discriminación conceptual, rendimiento global y velocidad de procesamiento. Se estudia el *output*, es decir, la salida de la información, la respuesta final.

Síndrome dorsolateral: flexibilidad cognitiva

La flexibilidad cognitiva, elemento básico de las funciones ejecutivas complejas, es la capacidad del sujeto de cambiar su atención a otros aspectos a la hora de resolver un problema para generar estrategias alternativas y omitir tendencias a la perseveración. Esta capacidad empieza a desarrollarse a partir de los 7 años, con lo cual comienza la maduración de la región frontal. La madurez cognitiva termina con la etapa de las operaciones formales y se caracteriza por la habilidad de ajustar el pensamiento simbólico y probar las hipótesis. Estudios recientes han demostrado que la flexibilidad cognitiva tiene un origen neocortical ya desde los 8 años [35].

La flexibilidad cognitiva se evalúa con el *Wisconsin Card Sorting Test*. Da noticia sobre gestión de la información en tareas complejas. Analiza omisiones, perseveraciones, errores simples, series de trabajo finalizadas y velocidad de procesamiento complejo [34].

Las investigaciones sobre TDAH y flexibilidad cognitiva han estudiado el binomio flexibilidad/ri-

gidez cognitiva, ya que podría corresponder a un subtipo complejo que no responde a los fármacos estimulantes [35]. Las consecuencias podrían tener importantes implicaciones, tanto neuropsicológicas como farmacológicas. En este contexto, el tratamiento especializado del TDAH debería derivar estos hallazgos a un seguimiento neuropsicológico dirigido a la estimulación del área prefrontal dorsolateral, para una mejora atencional, conductual y cognitiva del niño con TDAH. Un esquema de representación topográfica de alguna de estas valoraciones de las funciones cerebrales superiores se representa en la figura 2.

Síndrome orbitofrontal: control inhibitorio

El síndrome orbitofrontal es un trastorno caracterizado por una serie de alteraciones de índole cognitivo, afectivo y conductual que están vinculadas al déficit de los mecanismos cerebrales de control inhibitorio.

El TDAH actualmente está asociado a déficit en los tres mecanismos de control inhibitorio. De forma adicional a esto, la ausencia o pobre control de espera, de impulsos y de interferencia, también se encuentra ocasionalmente asociada con conducta antisocial, la cual es descrita en la actualidad como una de las posibilidades de evolución del trastorno sin tratamiento [34]:

- *Control de espera.* Se define como la capacidad que nos permite aguardar una situación de espera. Se inicia a partir de los 2 años. Se evalúa con el *Continuous Performance Test*.
- *Control de impulsos.* Es la capacidad que nos permite analizar un estímulo o señal antes de actuar en consecuencia. Se inicia a partir de los 4 años. Se evalúa mediante el *Continuous Performance Test* y el *Selective Attention Test*.
- *Control de interferencia.* Es la capacidad de restringir estímulos irrelevantes de otras áreas asociativas (auditivas, visuales y somatosensitivas) y de otras modalidades, mientras se realiza una tarea que requiera focalización de la atención. Se inicia a partir de los 6 a 7 años. Se evalúa mediante el test Stroop.

La inhibición cognitiva permite la eliminación de la información irrelevante y de la interferencia de los estímulos distractores, permitiendo la selección de representaciones y acciones relevantes. Por eso, un fallo en la inhibición de una respuesta no apropiada lleva a un funcionamiento cognitivo inadecuado. Una baja capacidad de inhibición repercute negativamente en las funciones ejecutivas. Esto se mani-

fiesta en las tareas *go/no go* y en la alteración en el tiempo de reacción, por lo que las respuestas están desajustadas [36].

Consideraciones fisiopatológicas en los subtipos clínicos

En consonancia con lo descrito en las bases bioquímicas del TDAH, podemos definir dos paradigmas para la mejor comprensión de las alteraciones anatomoclínicas de los TDAH. Por un lado, el que corresponde al subtipo con predominio de déficit de atención, que implica una disfunción anterior del lóbulo frontal, condicionando una afectación del estado de alerta, una alteración de la atención sostenida y una alteración de los mecanismos de control inhibitorios corticales (control de espera, control de impulsos y control de interferencia). El subtipo con predominio de hiperactividad-impulsividad se correspondería con una disfunción neurológica posterior (hemisferio derecho posterior), condicionando un escaso control de espera de impulsos y de interferencia, alteración de la atención selectiva, trastornos en la psicomotricidad, pobre manejo de la anticipación y tendencia a precipitación. Por otra parte, los principales sistemas de neurotransmisión incluyen dos vías dopaminérgicas y dos noradrenérgicas (Fig. 3), relacionadas con los síntomas nucleares del TDAH, siendo ello de aplicación clínica, pues una afectación del sistema noradrenérgico posterior, en concreto de la atención selectiva, implicaría la conveniencia de la utilización de fármacos no psicoestimulantes que actúen sobre la vía noradrenérgica.

TDAH: tipos de atención y funciones ejecutivas

La atención es la forma de darnos cuenta de la realidad mediante la incorporación de datos a través de los sentidos externos y propioceptivos. Pero no se trata sólo de un mero darse cuenta de las cosas, sino de un manejo más complejo en el que, para un mayor aporte de datos de una zona de la realidad, hay que frenar el aporte de datos de otras zonas, de forma que se preste más atención a unas zonas que a otras; es decir, emplear una gestión atencional. Por ejemplo, si uno quiere leer con más concentración, deja de atender a la televisión encendida.

La gestión de la atención se puede medir con las funciones ejecutivas, midiendo así la rigidez o flexibilidad para cambiar o introducir elementos nuevos en el foco de atención (flexibilidad cognitiva), el

tiempo de atención que se puede prestar a un determinado foco sin cambiarlo (atención sostenida) o la atención que sobreviene a un estímulo complejo o dirigido (atención selectiva), así como los controles que se pueden realizar sobre la atención (de impulsividad o bien de interferencia). Todo esto, además, tiene sus implicaciones en la memoria de trabajo y en la programación a corto y a largo plazo.

La atención sostenida es una de las funciones atencionales que dependen del circuito anterior, donde predomina el neurotransmisor dopamina [7]. Si un paciente sufriese una lesión frontal anterior, seguramente padecería una afectación de su atención sostenida y, en este caso, podría beneficiarse de medicamentos como el MTF, que actúen sobre la dopamina en el circuito anterior atencional.

Si ocurriese una lesión posterior, en el circuito atencional posterior, la atención selectiva sería la afectada [7]. Al decidir la selección de un fármaco, debería tenerse en cuenta que este tipo de atención responde a la fórmula noradrenérgica propia del circuito posterior. Por tanto, los psicoestimulantes pueden no servir, e incluso provocar reacciones no deseadas en estos casos.

Opciones actuales de terapia farmacológica en el TDAH

En España, a partir de los 6 años de edad, los fármacos se ceñían clásicamente al MTF, un psicoestimulante cuya acción preferente sobre la vía dopaminérgica consigue mejorar la atención y el control inhibitorio del impulso, implementándose la función ejecutiva, los resultados académicos y la conducta. El MTF de liberación inmediata existe desde hace décadas (Rubifén® de 5, 10 y 20 mg), y más recientemente se comercializó el Micebrán® de 5 mg. Posteriormente, se creó la formulación retardada OROS de MTF (Concerta® de 18, 27, 36 y 54 mg), que posibilitó el dar una sola toma al día [37]. Después, se ha incorporado otra presentación de liberación retardada denominada 'modificada' en forma de *pellets* (Medikinet® de 10, 20, 30 y 40 mg). Las dosis de MTF oscilan de 0,5 a 1 mg/kg/día. En los subtipos inatentos, las dosis habituales son algo menores, de 0,3-0,5 mg/kg/día. No se producen hábitos de dependencia y, aunque puede disminuir el apetito, no se ha demostrado repercusión a largo plazo sobre el peso y la altura, ni existe tampoco una relación directa con la aparición de tics, que constituye una comorbilidad frecuente en el TDAH.

Desde el año 2007, se dispone en España de un fármaco no psicoestimulante, la atomoxetina (ATX)

Figura 3. Principales sistemas de neurotransmisión.



(Strattera® de 10, 18, 25, 40, 60 y 80 mg), igualmente indicado en TDAH como referencia en las guías del Ministerio de Sanidad español. Este fármaco actúa sobre la vía noradrenérgica, siendo selectivo si hay comorbilidad de tics y ante una sintomatología de predominio internalizante. La dosis es de 1,2-1,5 mg/kg/día, en una única toma diaria, que puede darse por la noche. Los efectos de este fármaco comienzan a hacerse más evidentes a las dos o tres semanas de iniciar tratamiento.

Finalmente, está prevista la incorporación al mercado español de al menos tres nuevos fármacos para el TDAH, un MTF hidrocliclorido 30/70 (Equasym XL® de 10, 20 y 30 mg), la lisdexanfetamina (Vyvanse®), ambos con efectos psicoestimulantes, y la guanfacina (Intuniv®), que es un receptor agonista selectivo α_{2A} -adrenérgico.

De esta forma, el abanico de opciones terapéuticas se irá abriendo en el futuro, todo ello sin dejar de considerar la conveniencia de otros fármacos para el uso de las comorbilidades [38], entre las que destaca el trastorno negativista desafiante y los trastornos disruptivos de conducta, para los que habitualmente se comienza con dosis moderadas de risperidona (Risperdal®).

Descripciones farmacológicas y farmacocinéticas

Psicoestimulantes de liberación inmediata

El psicoestimulante mas utilizado para el TDAH es el MTF, cuyo mecanismo de acción no se conoce completamente, pero se sabe que bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona

presináptica, por lo que incrementa la liberación de estas sustancias en el espacio extraneuronal. Por vía oral, el MTF es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal y su concentración máxima en sangre se obtiene entre 1 y 3 horas tras la ingesta. El MTF tiene un tiempo de semivida corto (2-3 horas) y un efecto también corto (3-4 horas). Por tanto, en formulación de liberación inmediata, se requieren dos o tres administraciones diarias del fármaco, lo que provoca fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas (pauta pulsátil). Esta pauta permite realizar una precisa titulación de la dosis, es eficaz en el control de los síntomas del TDAH cuando el paciente más lo necesita, permite ajustes muy flexibles de la dosis a cada paciente, y posee una óptima relación coste-eficacia. Las dosis habitualmente utilizadas van desde 0,3 mg a 1,5 mg/kg/día.

Psicoestimulantes de liberación retardada (formulación OROS)

La formulación con liberación retardada o sostenida permite un mantenimiento de los niveles de MTF en sangre, cuyo pico máximo se observa a las 7-8 horas de la administración, sin los altibajos de la forma rápida, y con la comodidad de la única toma diaria. Es un comprimido recubierto de MTF de liberación inmediata y relleno de un MTF que se libera lentamente a lo largo del día, por lo que es un fármaco especialmente diseñado para evitar la taquifilaxia. Tras su administración oral, se disuelve la sobrecubierta del fármaco (el 22% del total de MTF), obteniéndose una concentración inicial máxima en aproximadamente 1-2 horas. El MTF contenido en las dos capas internas del fármaco se libera gradualmente durante las siguientes horas (el 78% del total de MTF). Tiene el problema de que no se pueden masticar ni triturar las pastillas.

Psicoestimulantes de liberación retardada (formulación 'modificada')

La formulación galénica de cápsulas de liberación modificada contiene dos tipos de *pellets* en igual proporción: un 50% de liberación inmediata y otro 50% con un recubrimiento gastrorresistente que permite la liberación prolongada del MTF. Con los *pellets* de liberación inmediata, el MTF se absorbe a partir de los 30 minutos de su ingesta, procurando un inicio rápido de acción. Los *pellets* de liberación prolongada se absorben en el intestino y mantienen niveles terapéuticos aproximadamente hasta durante 8 horas. Esta presentación galénica puede administrarse con el desayuno, tomándose las cápsulas enteras, o bien puede abrirse y verter el contenido en un alimento semisólido, como yogur, compota de manzana, etc.

sulas enteras, o bien puede abrirse y verter el contenido en un alimento semisólido, como yogur, compota de manzana, etc.

Atomoxetina

La ATX es un potente inhibidor del transportador presináptico de noradrenalina. Tras su administración oral, alcanza su concentración plasmática máxima a las 2 horas, con una vida media de 4-19 horas, pero con un tiempo de beneficio farmacológico más prolongado (24 horas), aunque no consigue un efecto terapéutico óptimo hasta pasadas 3-4 semanas. La dosis óptima de ATX es de 1,2 mg/kg/día, con un rango de 0,5-1,4 mg/kg/día (dosis máxima de 100 mg/día), a administrar en una sola dosis diaria. No existen diferencias significativas de eficacia, seguridad y tolerabilidad cuando se compara con el MTF. Su uso en el TDAH asociado a trastorno por tics o síndrome de Tourette parece no empeorar los tics e incluso puede mejorarlos. Cuando coexisten TDAH y síntomas ansioso-depresivos o trastornos de tipo obsesivo-compulsivo, la ATX parece mejorar ambos aspectos. La disminución del apetito es el efecto adverso más observado, pudiendo aparecer también eventos gastrointestinales (náuseas y vómitos), que suelen ser transitorios y leves. No presenta síntomas de rebote o síndrome de abstinencia, y tampoco ha demostrado potencial de abuso.

Clonidina

Es una imidazolina que estimula los receptores agonistas α_2 -adrenérgicos en el tronco cerebral y que tiene una acción central en receptores pre o postsinápticos. Se ha usado como antihipertensivo y se prescribe generalmente asociado a un estimulante. Puede ayudar en la impulsividad, los trastornos del sueño, la baja tolerancia a la frustración y la hiperactividad, pero actúa menos sobre la atención. Está también indicado en los tics, sobre todo en el síndrome de Tourette. La dosis es de 1-3 μ g/kg/día.

Dimesilato de lisdexanfetamina

El dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) es el primer profármaco estimulante de larga duración para el tratamiento del TDAH. El profármaco es un compuesto inactivo que, tras sufrir una reacción enzimática, se convierte en una molécula farmacológicamente activa. Tras su administración oral, el LDX es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal. Al pasar al torrente sanguíneo, es con-

vertido en L-lisina y D-anfetamina, de forma mayoritaria en el eritrocito, siendo esta última la responsable de su efecto terapéutico. En la figura 4 se observa el mecanismo de degradación del LDX.

Como otros estimulantes para el tratamiento del TDAH, su mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque parece que actúa bloqueando la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica, así como aumentando la disponibilidad de esta monoamina en la hendidura sináptica. El LDX ha demostrado eficacia a lo largo del día con una única dosis por la mañana, mejorando los síntomas de atención e hiperactividad en pacientes con TDAH. Por su formulación y diseño, no permite su abuso o mal uso. El perfil de seguridad es similar al de otros estimulantes de larga duración, quedando su seguridad y eficacia demostrada en los diferentes ensayos clínicos realizados y en la experiencia de todos los pacientes que han sido tratados con esta molécula desde su comercialización en Estados Unidos en el año 2007. El LDX se comercializa, además, en Canadá y Brasil. En Europa, sin embargo, está aún en fase de desarrollo clínico.

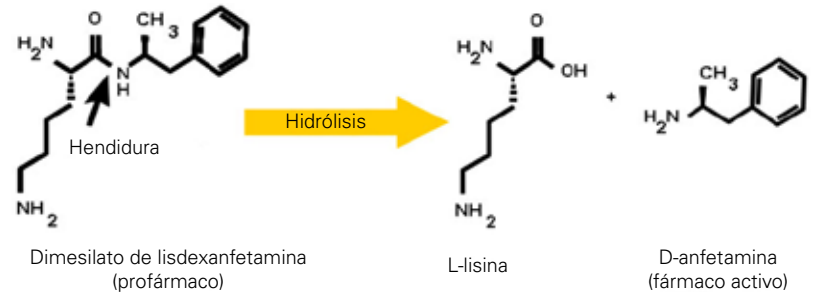
Clorhidrato de guanfacina de formulación extendida

El clorhidrato de guanfacina de liberación prolongada es un fármaco no estimulante indicado para el tratamiento del TDAH. Su diseño en forma de matriz a base de ácidos orgánicos permite la liberación gradual y controlada de la guanfacina a lo largo de todo el día, lo que permite el control de los síntomas del TDAH con una única toma diaria. La guanfacina, agonista α_2 -adrenérgico, actúa inhibiendo la recaptación de la noradrenalina y aumentando la disponibilidad de ésta en el espacio intersináptico. Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos, lo que llevó a su comercialización en Estados Unidos. Actualmente está en fase de desarrollo clínico en Europa.

Metilfenidato 30/70

Está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH en niños a partir de 6 años cuando otras medidas, por sí mismas, han demostrado ser insuficientes. Su formulación de liberación modificada de 'segunda generación' (mezcla de gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada en una proporción 30/70) permite el control de los síntomas del TDAH durante 8 horas con la ventaja de una única toma diaria. La cápsula está diseñada para poder abrirse li-

Figura 4. Degradación de la lisdexanfetamina.



berando los gránulos (todos del mismo color), por ejemplo, en un yogur, facilitando de esta forma la toma en aquellos niños que tengan dificultades para tragar. Además, por su proporción de liberación inmediata/liberación prolongada, hace que tenga una óptima actuación en el ambiente escolar y una mayor consistencia de la acción. Su perfil de seguridad es similar al de otros MTF de larga duración. Este fármaco no se comercializa actualmente en España.

Consideraciones terapéuticas del TDAH en el niño preescolar

Respecto al TDAH del niño preescolar, contabilizando a partir de los 4 años según está actualmente aceptado en este trastorno, debemos reseñar que los psicoestimulantes tienen menos eficacia que en la edad escolar, tienen más efectos adversos en este grupo, y en estas edades no hay indicaciones aprobadas por farmacovigilancia para la mayoría de los fármacos que se emplean para el TDAH. Se han descrito razones teóricas y empíricas de que la intervención psicopedagógica tiene mayor beneficio en los TDAH preescolares [39], ya que el desarrollo de las habilidades de autorregulación, la demora de gratificaciones y la inhibición de comportamientos impulsivos facilitan la respuesta adecuada a las demandas sociales, que son los cimientos para la mejor competencia personal y académica.

El *Preschool ADHD Treatment Study* [40], avalado por el Instituto de Salud Mental americano en seis centros estadounidenses, es un ensayo doble ciego, cruzado, aleatorizado, controlado, para ver la eficacia del MTF de liberación inmediata en un total de 303 niños de 3 a 5,5 años de edad, durante 70 semanas. Se trata de un diseño complejo, que inclu-

ye 10 semanas de entrenamiento a padres, que tuvo una continuación en abierto y mostró en sus conclusiones que la tercera parte de los casos con tratamiento de modificación de conducta ($n = 114$) no requirieron pasar a la fase de medicación. También se evidenció la eficacia del MTF en preescolares, pero de forma limitada por la dosis (0,4-0,8 mg/kg/día), siendo la respuesta clínica menor que en los niños más mayores. Se apreciaron mayores efectos adversos en los más pequeños (el 11% de abandonos), aunque no graves, y se vio que la reducción de la velocidad de crecimiento (20%) es temporal sin efecto a largo plazo en la adolescencia y edad adulta, aunque se debe tener mayor vigilancia si se cruzan dos líneas de percentil de peso respecto al comienzo de tratamiento. Por otra parte, se recomienda que la medicación en el preescolar se debe titular más lentamente.

Los padres de los niños con TDAH en edad preescolar no finalizan su papel llevando a sus hijos a los médicos especialistas en TDAH y sus terapeutas psicólogos o psicopedagogos, sino que también deben instruirse a través de ellos y de las asociaciones de padres sobre cómo deben comportarse con sus hijos. Cada caso es diferente, pero, en general, tienen que tener mucha paciencia y no entrar en conflicto directo con ellos. Tienen que ayudar a sus hijos a que se organicen mejor sin que ello suponga un control excesivo ni tampoco ser muy estrictos en todo. Aunque les parezca chocante y a veces desesperante, han de tener mucha 'mano izquierda' con sus hijos. Deben, además, estar en contacto frecuente con sus educadores escolares.

Los profesores, igualmente, desempeñan un papel fundamental, pues si sitúan al alumno cerca de ellos, pueden interactuar con mayor frecuencia, preguntarles cosas cuando ven que se despistan, facilitarles la labor e incluso darles más tiempo en las evaluaciones escolares cuando son más mayores, con la idea de que mejore su rendimiento académico y, con ello, la autoestima del alumno, lo que conlleva un mejor pronóstico.

Estrategias de selección farmacológica en el TDAH

Relación señal-ruido

El concepto de la relación entre la señal y el ruido (*signal to noise*) es clave para entender el funcionamiento neuronal [41]. El ruido o interferencia, que se ha considerado como un componente no deseable, es, al contrario, un componente completamen-

te necesario [42]. Dentro de la corteza prefrontal, nos vamos a referir al funcionamiento de las neuronas piramidales, ya que éstas reciben aferencias de casi todo el cerebro y están fuertemente influidas por los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos [43].

Actuación de los fármacos

Vamos a comparar los fármacos psicoestimulantes con los fármacos no psicoestimulantes, tomando como ejemplo al MTF como fármaco psicoestimulante y a la ATX, como fármaco no psicoestimulante. Ambos actúan inhibiendo la recaptación de neurotransmisores como la dopamina (MTF) y la noradrenalina (ATX). El MTF tiene una farmacodinámica peculiar, con una tolerancia muy rápida, que se produce y se resuelve cada día [44,45].

Los psicoestimulantes del sistema nervioso central actúan aumentando tanto la dopamina como la noradrenalina, mientras que los no psicoestimulantes son más selectivos sobre el sistema noradrenérgico [46-48], aunque, al bloquear el transportador de la noradrenalina, también tienen efectos importantes en la dopamina en la corteza prefrontal [49]. Esto quiere decir que, aunque no hay una acción pura y realmente pueden actuar sobre todas las funciones ejecutivas, sí van a tener un efecto más importante sobre unas funciones que sobre otras, siendo más selectivos en éstas probablemente los no psicoestimulantes con respecto a los psicoestimulantes.

El MTF y la ATX pueden mejorar el funcionamiento de las neuronas piramidales, pero a través de dos vías diferentes [50]. La dosis óptima de ATX mejora la relación señal-ruido, aumentando la señal, comprobándose que este efecto está mediado por los receptores α_2 -adrenérgicos (efecto α_2). Por otro lado, los efectos beneficiosos del MTF generan una disminución del nivel de ruido, mediado por receptores dopaminérgicos D_1 (efecto D_1).

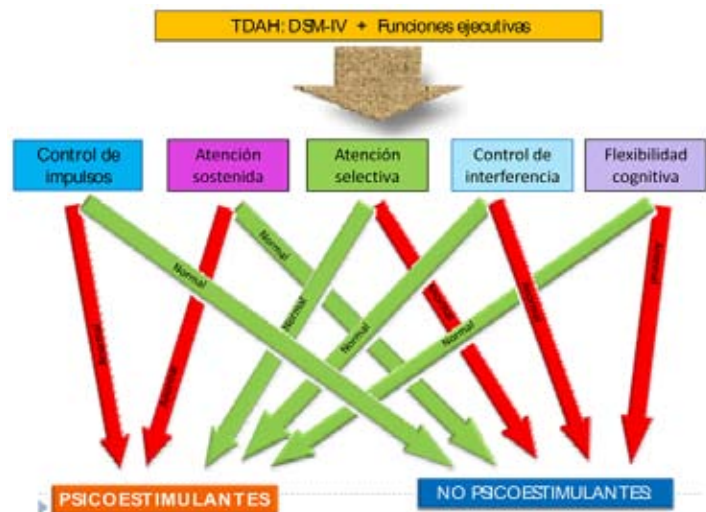
Como refieren Castellanos y Acosta [42], el nivel de ruido tiene que estar bien ajustado en relación con la señal: si hay excesivo ruido, se pierde esa señal, o sea, el sistema no la distingue. El déficit de ruido es también perjudicial, es decir, un sistema neuronal que no contiene suficiente ruido tiende a ser mecánico y no flexible (rígido), se parecería entonces a un ordenador, con un esquema poco creativo (sólo pueden hacer lo que se les ha programado y, por eso, no pueden afrontar situaciones nuevas no pensadas).

Si la rigidez es importante en un paciente, puede que no funcione bien con fármacos psicoestimulantes, porque éstos aportan una rigidez mayor (fle-

xibilidad cognitiva escasa = rigidez cognitiva). Se ha observado que la flexibilidad cognitiva podría ser una variable útil a la hora de clasificar a los niños con TDAH [34]. Según describen Etchepareborda y Mulas, este proceso ejecutivo se afecta en un 38% de los niños con TDAH [35]. Este grupo con baja flexibilidad cognitiva podría corresponder, según estos autores, a un subtipo complejo que no responde con tanto éxito a los estimulantes [51] y, tal vez en estos casos, debería plantearse un psicoestimulante (ATX, guanfacina) para que no produzca mayor rigidez y aumente la señal sin disminuir el ruido, o en su caso intentar dosis bajas de psicoestimulantes (MTF) para no perjudicar la flexibilidad cognitiva.

Simplificando y esquematizando las anteriores consideraciones, exponemos en la figura 5 un algoritmo sobre las opciones de la elección farmacológica relacionada con los resultados de la valoración de las funciones ejecutivas, cuyo seguimiento en su evolución nos puede aportar información sobre las distintas estrategias farmacológicas.

Figura 5. Algoritmo de funciones ejecutivas y opciones farmacológicas.



Conclusiones

Las funciones ejecutivas son una forma de cuantificar la atención y sus controles, y están relacionadas con estructuras cerebrales y vías de neurotransmisión distintas. Son susceptibles de ser modificadas por medicación psicoestimulante y no psicoestimulante, pero con efectos de mejoría diferentes, basándose en lo cual se pueden tomar decisiones sobre la elección del medicamento. En determinadas circunstancias, podrían emplearse ambas medicaciones a la vez, para efectos más globales, o para tener efectos más completos con dosis más bajas de uno de los dos.

Los estudios anatómicos, bioquímicos, neurofisiológicos y funcionales ponen de manifiesto circuitos cerebrales específicos implicados en los niños con TDAH, y demuestran, de forma cada vez más patente, la evidencia de una base neurobiológica. Estas evidencias permitirán, en un futuro cercano, brindar alternativas terapéuticas específicas a los diversos subtipos involucrados en el trastorno de atención, con o sin rigidez cognitiva, independientemente de que tengan o no hiperactividad, posibilitando la base para diferentes abordajes terapéuticos y para lo que contaremos, además, con los futuros avances de la genética y la farmacogenómica. Todo ello sin menoscabo de la necesidad de una adecuada intervención psicopedagógica y psicológica, en el contexto de una terapia combinada inter-

y transdisciplinar que mejore la calidad de vida global de estos niños y también la de sus familias.

Bibliografía

1. Cardo E, Servera M, Llobera J. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en población normal de la isla de Mallorca. *Rev Neurol* 2007; 44: 10-4.
2. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-8.
3. Roselló B, Amado L, Bo RM. Patrones de comorbilidad en los distintos subtipos de niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Revista de Neurología Clínica* 2000; 1: 181-92.
4. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al; MTA Cooperative Group. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 484-500.
5. Castellanos FX, Acosta MT. Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S131-6.
6. Mulas F, Capilla A, Fernández S, Etchepareborda MC, Campo P, Maestu F, et al. Shifting-related brain magnetic activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 373-9.
7. Etchepareborda MC. Modelos de intervención farmacológica en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2002; 34 (Supl 1): S98-106.
8. Etchepareborda MC. Subtipos neuropsicológicos del síndrome de déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S165-73.
9. Etchepareborda MC. Abordaje neurocognitivo y farmacológico

- de los trastornos específicos del aprendizaje. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S81-93.
10. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 105-11.
 11. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313-23.
 12. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126: 51-90.
 13. Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff-Pol HE, Galvan A, Schnack HG, et al. Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 678-85.
 14. Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan M, Owen MJ, et al. A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 203-10.
 15. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 884-97.
 16. Rommelse NN, Franke B, Geurts HM, Hartman CA, Buitelaar JK. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 281-95.
 17. Castañeda-Cabrero C, Lorenzo-Sanz G, Caro-Martínez E, Galán-Sánchez JM, Sáez-Álvarez J, Quintana-Aparicio P, et al. Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2003; 37: 904-8.
 18. Bernal-Lafuente M, Valdizán JR, García-Campayo J. Estudio polisomnográfico nocturno en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S103-10.
 19. Etchepareborda MC. Epilepsia y aprendizaje: abordaje neuropsicológico. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S142-9.
 20. Mulas F, Hernández S, Mattos L, Abad-Mas L, Etchepareborda MC. Dificultades del aprendizaje en los niños epilépticos. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 2): S157-62.
 21. Mulas F, Téllez de Meneses M, Hernández-Muela S, Mattos L, Pitarch I. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y epilepsia. *Rev Neurol* 2004; 39: 192-5.
 22. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Naatanen R, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1883-908.
 23. Smeyers P. Estudio con potenciales evocados en niños con síndrome de déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2): S173-6.
 24. Escera C. Evaluación de disfunciones neurocognitivas con potenciales evocados. *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona* 2002; 29: 362-73.
 25. Wild-Wall N, Oades RD, Schmidt-Wessels M, Christiansen H, Falkenstein M. Neural activity associated with executive functions in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Int J Psychophysiol* 2009; 74: 19-27.
 26. Van de Voorde S, Roeyers H, Wiersema JR. Error monitoring in children with ADHD or reading disorder: an event-related potential study. *Biol Psychol* 2010; 84: 176-85.
 27. Roca P, Mulas F, Presentación-Herrero MJ, Ortiz-Sánchez P, Idiazábal-Alecha MA, Miranda-Casas A. Potenciales evocados y funcionamiento ejecutivo en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1): S95-103.
 28. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38: 3-19.
 29. Clarke A, McCarthy R, Selikowitz M. EEG differences between good and poor responders to methylphenidate and dexamphetamine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 194-205.
 30. Narbona J, Artieda J. Effet du méthylphénidate sur la composante P300 des potentiels évoqués tardifs dans le déficit d'attention. *ANAE* 1994; 29: 189-92.
 31. Abad-Mas L, Ruiz-Andrés R, Moreno-Madrid F, Sirera-Conca MA, Cornesse M, Delgado-Mejía ID, et al. Entrenamiento de funciones ejecutivas en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S77-83.
 32. Pasini A, Paloscia C, Alessandrelli R, Porfirio MC, Curatolo P. Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes. *Brain Dev* 2007; 29: 400-8.
 33. Pistoia M, Abad-Mas L, Etchepareborda MC. Abordaje psicopedagógico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad con el modelo de entrenamiento de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S149-55.
 34. Etchepareborda MC, Paiva-Barón H, Abad L. Ventajas de las baterías de exploración neuropsicológica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S89-93.
 35. Etchepareborda MC, Mulas F. Flexibilidad cognitiva, síntoma adicional del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. ¿Elemento predictor terapéutico? *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S97-102.
 36. Artigas-Pallarés J. Modelos cognitivos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2009; 49: 587-93.
 37. Mulas F, Mattos L, Hernández-Muela S, Gandía R. Actualización terapéutica en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: metilfenidato de liberación prolongada. *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl 1): S49-55.
 38. De la Osa-Langreo A, Mulas F, Téllez de Meneses M, Gandía R, Mattos L. Psicofarmacología de los trastornos comórbidos asociados al trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 2): S31-5.
 39. Swanson J, Greenhill L, Wigal T, Kollins S, Stehli A, Davies M, et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 1304-13.
 40. Posner K, Melvin GA, Murray DW, Gugga SS, Fisher P, Skrobala A, et al. Clinical presentation of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool children: the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 547-62.
 41. Deco G, Rolls ET, Romo R. Stochastic dynamics as a principle of brain function. *Prog Neurobiol* 2009; 88: 1-16.
 42. Castellanos FX, Acosta MT. Hacia un entendimiento de los mecanismos moleculares de los tratamientos farmacológicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S155-60.
 43. Arnsten AF. Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction. *CNS Drugs* 2009; 23 (Supl 1): S33-41.
 44. Perel JM, Greenhill LL, Curran S, Feldman B, Puig-Antich J. Correlates of pharmacokinetics and attentional measures in methylphenidate treated hyperactive children. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 160.
 45. Swanson J, Gupta S, Quinta D, Flynn D, Agler D, Lerner M, et al. Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 295-305.
 46. Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 386-96.
 47. Swanson J, Kinsbourne M, Roberts W, Zucker K. Time-response analysis of the effect of stimulant medication on the learning ability of children referred for hyperactivity. *Pediatrics* 1978; 61: 21-9.
 48. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ, Burke WJ. Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1165-74.
 49. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK,

- Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 699-711.
50. Gamo NJ, Wang M, Arnsten AF. Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through alpha2-adrenergic and dopamine D1 receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 1011-23.
51. Capilla-González A, Etchepareborda MC, Fernández-González S, Mulas F, Campo P, Maestú F, et al. Sustrato neurofuncional de la rigidez cognitiva en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad: resultados preliminares. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S145-8.

Pharmacological update in attention deficit hyperactivity disorder: models of intervention and new drugs

Introduction. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most frequent neurodevelopmental problem in childhood, with significant repercussions that continue into adulthood. This means that an appropriate therapeutic intervention is vital to improve its prognosis.

Aims. To identify the ideal pharmacological options according to the characteristics of the patient and to report on the new drugs.

Development. The work analyses how therapeutic interventions can be conditioned by the anatomical substrate of the brain, the biochemical bases, genetics, neurophysiological examinations, neuropsychological studies and the clinical symptoms and subtypes. A significant amount of importance is granted to neuropsychological studies, especially those dealing with the executive functions, including evaluation of attention, impulse control, and interference and cognitive flexibility. Taking into consideration the signal-to-noise characteristics can be useful when it comes to choosing the drug.

Conclusions. The development of the pharmacological therapeutic options in ADHD opens up expectations concerning applicability and greater specificity in daily practice to fit the characteristics of each patient. Psychoeducation must always be included and a thorough study of each particular child is recommended. This should involve analysing the neuropsychological features of his or her brain function in order to be able to reflect on the ideal pharmacological option that allows more favourable progress.

Key words. ADHD. Atomoxetine. Guanfacine. Lisdexamphetamine. Methylphenidate. Psychoeducation.