

Antonio Pelaz¹, María Jesús Mardomingo², Oscar Herreros³, Pedro Javier Rodríguez Hernández⁴, Xavier Gastaminza⁵, Antonio Muñoz⁶ y Sylvia Plaza⁶

¹Hospital Clínico (Madrid), ²Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid), ³Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), ⁴Hospital de Día Infantil y Juvenil "Diego Matías Guigou y Costa". Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Tenerife, ⁵Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), ⁶Departamento Médico, Shire Pharmaceuticals

Correspondencia:

Antonio Manuel Muñoz
amunoz@shire.com
Avda. Partenon, 16-18, 4ª Planta
28042 Madrid (España)

*Medicación estimulante
para el TDAH en el entorno
escolar: Metilfenidato 30/70*

*Stimulant drugs for
ADHD in school settings:
methylphenidate 30/70*

Resumen

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes en la infancia, con una prevalencia global acumulada de aproximadamente el 5 %. Se caracteriza por la presencia de síntomas como la inatención, impulsividad e hiperactividad. Como consecuencia de estos, los niños con TDAH muestran dificultades en centrar la atención, en el control de sus impulsos y en modular su comportamiento desde edades muy tempranas. La evidencia clínica sugiere que, a menos que se alcance un mínimo de competencia social hacia los 8 años de edad, estos niños tendrán una alta probabilidad de tener dificultades sociales a lo largo de su vida. El tratamiento del TDAH consiste en varias estrategias combinadas (tratamiento multimodal) de las cuales la farmacoterapia ocupa un lugar destacado según las diferentes guías de práctica clínica. En referencia al entorno escolar, los objetivos principales del tratamiento del TDAH se centran en adaptar al niño a los requerimientos sociales y académicos mediante la disminución del impacto de los síntomas nucleares. El metilfenidato para el TDAH ha demostrado su eficacia

con un perfil de seguridad adecuado. Su perfil de liberación está correlacionado con su eficacia clínica y por tanto un perfil de liberación que cubra de manera homogénea las 8 horas como el metilfenidato 30/70 es eficaz durante toda la jornada escolar.

Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders in childhood, with an overall accumulated prevalence around 5%. It is characterized by the presence of symptoms such as inattention, impulsivity and hyperactivity. Children with ADHD show difficulties from an early age in focusing attention, control of impulsiveness and modulation of behavior. Clinical evidence suggests that, unless they reach a minimum of social competence at 8 years of age, these children will have a high probability of having social difficulties throughout his life. Treatment of ADHD consists of several strategies combined (multimodal treatment), where pharmacotherapy is prominent under different clinical practice guidelines. In the school environment, the goals of ADHD treatment focus on child ad

aptation to social and academic requirements by reducing the impact of core symptoms. Methylphenidate has proved effective with an adequate safety profile. Their release profile is correlated with the clinical efficacy and hence a release profile uniformly covering the 8 school hours as methylphenidate 30/70 is effective throughout the school day.

Introducción

El Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes en la infancia¹. Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su cuarta edición revisada (DSM-IV-TR)², de la American Psychiatric Association (APA), el TDAH, o Trastorno hiperquinético según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud³, es un trastorno psiquiátrico caracterizado por distraibilidad, hiperquinesia (“hiperactividad”) e impulsividad. Posee dos grandes grupos de manifestaciones sintomatológicas, uno en torno a la desatención y otro en torno a la hiperactividad/impulsividad, que dan lugar a los diferentes subtipos de TDAH: inatento, hiperactivo/impulsivo, combinado, y el llamado no especificado. Además de estos, también suelen coexistir en el 66%-85% de los casos otras comorbilidades asociadas, como el trastorno negativista desafiante, trastornos del ánimo, trastornos de la conducta, tics, o trastornos específicos del aprendizaje como el trastorno de la lectura⁴.

La sintomatología varía en función de la edad, de manera que los niños en etapas preescolares tienen una hiperquinesia generalizada menos dependiente del entorno. En la edad escolar, puede suceder que la conducta hiperactiva del niño se limite a determinadas situaciones, especialmente cuando éstas están poco estructuradas. Hablan en exceso y producen demasiado ruido durante actividades tranquilas, les cuesta mantener la atención durante periodos prolongados de tiempo, especialmente para aquellas actividades que requieran un esfuerzo mental relativamente exigente o cuando se requiera focalizar su atención en un entorno pasivo (atender a la lección, sesiones de lectura en silencio, etc.). La hiperactividad en adolescentes suele ser menos evidente, predominando una sensación interna de inquietud, tratando de hacer varias cosas a la vez y/o pasando de una actividad a otra sin finalizar ninguna. La impulsividad se manifiesta por

impaciencia, dificultad para aplazar respuestas o esperar el turno. A menudo interrumpen o dan respuestas precipitadas antes de que hayan sido formuladas completamente las preguntas. En general se caracterizan por actuar sin pensar, no evaluando las consecuencias de la conducta.

En general, los niños que padecen TDAH presentan una hiperactividad y falta de atención excesivas que interfieren con el normal desempeño de sus tareas diarias y su desarrollo como personas socialmente adaptadas. Todo ello incide negativamente en la capacidad para adquirir conocimientos y establecer vínculos sociales con sus compañeros y familia.

Esta revisión se centra en las dificultades del niño con TDAH relacionadas con el entorno escolar (mal comportamiento en clase, disfunción ejecutiva relacionada con las tareas escolares, reducción en la capacidad productiva que resulta en logros académicos), y cómo el adecuado manejo del tratamiento con estimulantes adaptados a la jornada escolar, como el metilfenidato 30/70, permite disminuir el impacto de los síntomas del trastorno.

Epidemiología, detección y diagnóstico

El TDAH representa un importante problema de salud pública debido a su elevada prevalencia, que según diversas fuentes se estima en un 3-7% de los escolares^{5,6}. En España, las investigaciones realizadas estiman que la cifra de prevalencia está en alrededor de un 5%, aunque según el estudio y la edad de los niños la cifra puede ser más alta^{7,8}. En Estados Unidos, se estima que la tasa de prevalencia es de uno por cada 30 niños (uno por clase, aproximadamente), y se calcula que este trastorno representa del 30 al 50% de las consultas en los servicios de salud mental infanto-juvenil⁹.

Para el diagnóstico del trastorno en niños se recomienda emplear los criterios del DSM-IV-TR o de la CIE-10. La mayoría de los casos se identifican durante los primeros años escolares, y la mayoría de los pacientes presentan un subtipo combinado, reuniendo características de inatención y de hiperactividad/impulsividad¹¹. La diferencia entre aquellos niños que son diagnosticados de TDAH y los que muestran un comportamiento normal se basa en la frecuencia de aparición de los síntomas característicos del trastorno y en la disfunción resultante para el adecuado rendimiento del niño en las diferentes áreas. El comportamiento anómalo del niño incide sobre

su capacidad para relacionarse con sus compañeros y con los adultos (la normal adquisición de una competencia social) y la capacidad para realizar tareas en la escuela y otros ámbitos.

TDAH y entorno escolar

Varios autores han investigado la relación del TDAH con el rendimiento académico de los niños en edad escolar. Mannuzza et al.¹² examinaron prospectivamente los resultados académicos a largo plazo de niños con TDAH, hallando que éstos alcanzaban un grado de escolarización significativamente menor que sus compañeros controles. Por otro lado, diversas encuestas longitudinales en Canadá y Estados Unidos¹³ muestran que en los niños con TDAH, especialmente en la variante de inatención, el trastorno predice rendimientos posteriores más bajos, de entre 8 y 10 puntos porcentuales, en lectura y matemáticas. Estas encuestas también indican que existe un aumento en el riesgo de repetición de curso y fracaso en la escuela secundaria, así como en la tasa de desempleo y en un menor rendimiento laboral en la edad adulta.

Dificultades de aprendizaje

Según los criterios del DSM-IV-TR, el término dificultades en el aprendizaje (DAs) se define como una situación en la cual “los resultados en los exámenes de lectura, matemáticas o expresión escrita estándar son sustancialmente inferiores a lo esperado para la edad del individuo, estadio de escolarización y nivel de inteligencia²”.

Los niños diagnosticados de TDAH presentan mayores DAs debido a las características inherentes a su trastorno, al efecto negativo producido por el trastorno en la autoestima del niño y, en muchos casos, a la presencia de los síntomas de las comorbilidades asociadas. Varias décadas de investigación indican que alrededor del 30% de los estudiantes con TDAH presentan también DAs, aunque las estimaciones varían ampliamente dependiendo de los criterios utilizados. Algunos estudios recientes^{14,15} han demostrado que:

- la asociación entre el TDAH y las dificultades en el rendimiento académico se basan más en los síntomas característicos de la falta de atención que en los de hiperactividad-impulsividad;
- los déficits en la memoria de trabajo y en la velocidad de procesamiento se comparten entre el TDAH y las DAs;

- existen múltiples genes que parecen implicados en la etiología tanto del TDAH como de la discapacidad para la lectura.

Por tanto, el bajo rendimiento académico del niño tiene un origen multifactorial y se debe, en parte, a las carencias organizativas, de planificación, priorización, inatención, impulsividad y precipitación de la respuesta que se derivan de las alteraciones de las funciones ejecutivas (memoria de trabajo e inhibición de la respuesta) propias del TDAH, pero también a las dificultades específicas que conllevan las comorbilidades de los trastornos específicos del aprendizaje frecuentemente asociados al mismo, como la dislexia.

Dificultades en el funcionamiento escolar

Además de las mencionadas dificultades en el aprendizaje, los estudiantes con TDAH deben hacer frente a otros obstáculos inherentes a su patología, y que afectan a su rendimiento en el entorno escolar. Así, los niños con este trastorno suelen estar distraídos y muestran tasas significativamente más altas de inatención en tareas específicas comparados con sus compañeros. Los índices de comportamiento atencional en tareas específicas son particularmente bajos en actividades pasivas en clase (como por ejemplo, atender instrucciones o lecciones del profesor y leer en silencio). Además, las conductas de hiperactividad e impulsividad propias del TDAH a menudo resultan en un comportamiento revoltoso o estridente en clase, que incluye hablar sin permiso y atropelladamente, salir del espacio físico asignado, molestar a los demás estudiantes, presentar dificultad para esperar turnos e interrumpir las lecciones sin motivo¹⁶.

Los niños con TDAH tienen importantes dificultades para desarrollar y mantener relaciones positivas con sus compañeros y profesores, debido a los comportamientos que se asocian a los síntomas nucleares del TDAH. Primero, los niños con TDAH no siempre pueden seguir las reglas implícitas de la conversación recíproca, y es probable que un niño con TDAH interrumpa durante la conversación, no escuche con atención lo que dicen los demás y/o responda de manera irrelevante. En segundo lugar, los estudiantes con TDAH pueden interferir negativamente en los juegos con sus compañeros, no siguiendo las reglas de los mismos e interrumpiendo el normal desarrollo de la acción. Como consecuencia, los compañeros pueden tender a excluir al niño de las actividades comunes. En tercer lugar, estos niños son más propensos

que sus compañeros a comportarse de manera agresiva, verbal o físicamente, presumiblemente a causa de sus problemas con el control de los impulsos. Como conclusión, y teniendo en cuenta esta combinación de dificultades en las relaciones sociales, varios estudios han indicado que los niños con TDAH son menos populares, son rechazados con más frecuencia y tienen menos amigos que sus compañeros sin TDAH¹⁶.

Por otro lado, se ha de tener en cuenta el impacto que plantea en la clase la presencia de un alumno que potencialmente no es capaz de concentrarse, es revoltoso, indisciplinado, incapaz de permanecer quieto en un ambiente cerrado y que tiene disminuida la capacidad de establecer vínculos con compañeros y profesores.

Fracaso escolar o académico

Existen actualmente diferentes definiciones de fracaso escolar y académico. Sin embargo, se acepta como tal el abandono de la Educación Secundaria Obligatoria (ESO), la no terminación del 4º curso de la ESO sin haber adquirido las competencias básicas y sin recibir el título, o bien repetir dos años académicos.

El rendimiento escolar depende del desarrollo neurobiológico, que se inicia en la primera infancia¹⁷. Duncan et al. valoraron en niños de entre 5 y 6 años cómo los problemas de atención, conductas internalizantes (como por ejemplo, problemas emocionales, principalmente síntomas ansioso-depresivos), y conductas externalizantes (como son las conductas agresivas y/o disruptivas), podrían predecir el rendimiento escolar al final de los estudios primarios (edades 11-12)¹⁸.

Loe y Feldman hallaron una asociación entre TDAH y rendimiento escolar negativo¹⁹. En concreto, los niños con TDAH han mostrado un peor funcionamiento académico, con inferiores puntuaciones en lectura y matemáticas^{20,21}, más cursos repetidos²² y una baja tasa de graduación secundaria y post-secundaria²³.

Las comorbilidades, como el trastorno de conducta, contribuyen, muy probablemente, a los problemas académicos²⁴. Si bien algunos estudios han mostrado que una vez que el TDAH es tenido en consideración, la asociación entre el trastorno de conducta y el rendimiento académico bajo tiende a desaparecer, lo que parece sugerir que los problemas académicos están mediados principalmente por las dificultades atencionales²⁵.

Tratamiento para el TDAH y entorno escolar

El tratamiento del TDAH deberá adaptarse a la edad del paciente, la gravedad de los síntomas, su repercusión funcional y las características y preferencias de la familia. La guía de práctica clínica española recomienda el uso de medicación junto con el tratamiento conductual como de primera elección, si bien la terapia cognitivo-conductual es el tratamiento de inicio recomendado cuando el trastorno tiene un impacto mínimo en el niño o existen discrepancias en su diagnóstico¹⁰.

El tratamiento farmacológico y, en particular, la terapia psico-estimulante, ha sido empleado en pacientes con TDAH durante décadas, con resultados robustos de eficacia y un perfil de seguridad conocido y manejable. Además, la administración de medicamentos ha demostrado ser la forma más costo-efectiva de terapia para el TDAH en la práctica clínica rutinaria²⁶.

Los tratamientos farmacológicos actuales para el TDAH son eficaces para ayudar a controlar los síntomas nucleares del trastorno y, consecuentemente, mejorar la capacidad del niño para relacionarse y mejorar su desempeño en la escuela. Según la guía británica NICE (2008), son fármacos eficaces y se recomienda su uso como parte de un programa global de tratamiento multimodal²⁷. Las medicaciones de primera línea para el TDAH se dividen en dos grupos: estimulantes y no estimulantes. El término “estimulante” indica que la medicación eleva el nivel de alerta y actividad del sistema nervioso central por tener una estructura y acción similar a las catecolaminas como la dopamina o la noradrenalina.

Estimulantes y entorno escolar

El uso de estimulantes en el TDAH está bien fundamentado en estudios controlados, que demuestran su eficacia en la reducción de los síntomas conductuales del trastorno, según medidas reportadas por padres y profesores, tanto para aspectos cognitivos (falta de atención e impulsividad) como no cognitivos (hiperactividad)^{10,27}. Existe evidencia científica en términos de eficacia en dosis altas ($\geq 0,8$ mg/kg/día) y en dosis medias (0,4-0,8 mg/kg/día), reduciendo de modo significativo las puntuaciones de los profesores en la sintomatología del TDAH y en la de problemas de conducta. Además, los estimulantes se asocian con una disminución en el número de agresiones referidas por los profesores por parte de los niños con TDAH. Todo ello evidencia un efecto positivo de esta medicación en el entorno escolar del niño¹⁰.

1. Rendimiento escolar

Se han encontrado asociaciones positivas moderadas entre el tratamiento con estimulantes y los resultados académicos en una cohorte de 370 niños con TDAH que fueron seguidos desde su ingreso en la escuela hasta su graduación en secundaria. En concreto, los niños tratados con estimulantes tenían menores tasas de absentismo escolar. Por otra parte, se identificó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la dosis diaria de medicación y la puntuación de la última lectura²⁷.

Powers et al. examinaron prospectivamente la relación entre el tratamiento del TDAH con estimulantes en la infancia y el rendimiento académico en una muestra longitudinal de adolescentes diagnosticados cuando tenían entre 7 y 11 años de edad. Una proporción sustancial de estos niños no había recibido tratamiento alguno con medicamentos estimulantes. Los resultados de este estudio demostraron que los niños con TDAH que fueron tratados con medicamentos estimulantes lograron mejores resultados académicos con respecto a los niños con TDAH que no recibieron tratamiento. El trabajo concluye que el tratamiento con psicoestimulantes beneficia a largo plazo el rendimiento académico, aunque el grado de mejora puede variar en función de múltiples factores²⁸.

La hipótesis de un estudio islandés fue comprobar que el retraso en el inicio del tratamiento con fármacos estimulantes para el TDAH afectaba negativamente al rendimiento académico (medido para las matemáticas y el lenguaje) de niños en edad escolar de entre 9 y 12 años. La población de estudio incluyó 11872 niños nacidos en 1994-1996 que se examinaron de las pruebas académicas estandarizadas para los cursos cuarto y séptimo. El registro nacional islandés de fármacos recopila todas las prescripciones asociadas a cada persona (cada una identificada por un número unívoco). El número total de niños medicados considerados en el estudio (medicados después de cuarto y antes de séptimo curso) fue de 236. Entre los niños no medicados de la población general, el rendimiento medio no cambió mucho entre los exámenes de los grados cuarto y séptimo. Sin embargo, el nivel medio del rendimiento de los niños medicados disminuyó, concentrándose el descenso entre las personas con un inicio posterior del tratamiento. El empeoramiento en los resultados era mucho más acusado en matemáticas que en lengua y literatura, con una disminución media de 9,4 puntos porcentuales en matemáticas para aquellos con un inicio de tratamiento retrasado. Así, los resultados de esta investigación indican que el tratamiento precoz con fár-

macos estimulantes para niños diagnosticados con TDAH se asocia con un menor riesgo de deterioro en el rendimiento académico. A este respecto, las niñas muestran un claro beneficio sólo en matemáticas, mientras que los niños muestran beneficios tanto en los resultados de matemáticas como en los de lenguaje²⁹.

Teniendo en cuenta la clasificación de la ICF (international classification of functioning), los tratamientos pueden ser evaluados según su capacidad para³⁰:

- mejorar determinadas funciones, incluyendo la inteligencia, la atención sostenida, la memoria o las funciones ejecutivas;
- como se vean afectadas las diferentes actividades, incluyendo el aumento de la capacidad de aprendizaje y la aplicación práctica del conocimiento adquirido (aumentando los resultados en pruebas estandarizadas de lectura, matemáticas o escritura);
- mejorar la participación social del sujeto, incluyendo su capacidad para progresar con éxito en todos los niveles incluidos en el programa educativo hasta dejar la escuela e ingresar en el mercado laboral.

Evans et al. probaron que el tratamiento estimulante mejoraba la capacidad de los niños para manejar tareas generales, demostrando que la medicación mejora la productividad académica medida por la calidad de la toma de apuntes y notas, los resultados en paneles de preguntas, la producción de lenguaje escrito y la finalización de deberes para casa³¹.

Scheffler et al. estimaron la relación entre el uso reportado de medicamentos y los resultados estándar obtenidos en matemáticas y lectura en una muestra de 594 niños de EE.UU. con TDAH. Se utilizaron varias encuestas entre los niveles de guardería y quinto grado de niños procedentes de un estudio nacional de EEUU (Early Childhood Longitudinal Study). Los niños con TDAH medicados presentaron unas puntuaciones medias más elevadas que los compañeros no medicados (2.9 puntos en matemáticas y 5.4 puntos en lectura). Estas diferencias de puntuación son comparables a ganancias de 0.19 a 0.29 años de escolaridad. Los autores concluyen una asociación positiva entre el uso de medicamentos estimulantes y los resultados en pruebas estándar para matemáticas y lectura³².

2. Agresividad en el entorno escolar

En el estudio llevado a cabo por Blader et al. se demostró que en escolares probablemente agresivos (característica empleada como criterio de inclusión) de entre 6 y 13 años con TDAH y respuesta previa insuficiente a los estimulantes, la monoterapia de medicación estimulante individualmente optimizada más intervención conductual terapéutica se asocia con reducciones en los niveles de agresividad, lo cual evita la necesidad de añadir a la pauta otros medicamentos adicionales antipsicóticos. La optimización del régimen se llevó a cabo para cada niño mediante titulaciones del fármaco estimulante evaluado semanalmente con exámenes de comportamiento y tolerabilidad. Los niveles de agresividad se redujeron en el 49.3% de los 65 niños tras el ajuste individualizado de la dosis y la terapia conductual. También se observó que los niños parcialmente no respondedores pertenecían a un subgrupo de sujetos con alteraciones afectivas muy graves (que incluían síntomas maniaco-depresivos), cuya condición compleja resultaba parcialmente refractaria al tratamiento de metilfenidato en monoterapia. Los resultados de este estudio sugieren que la impulsividad y la inestabilidad afectiva son claras influencias de la agresividad infantil³³.

En otra investigación norteamericana, treinta y cuatro niños con TDAH y trastorno de tics comórbido recibieron placebo y metilfenidato (0.1, 0.3, y 0.5 mg/kg) dos veces al día durante 2 semanas, cada uno bajo condiciones de doble ciego. Los efectos del tratamiento se evaluaron mediante la observación directa de la conducta del niño en el aula, el comedor escolar y el patio. El tratamiento con metilfenidato produjo reducciones marcadas del comportamiento hiperactivo, revoltoso y agresivo, lo cual era evidente incluso para la dosis de 0,1 mg/kg. Los resultados de este estudio apoyan la conclusión de que el metilfenidato reduce las conductas inapropiadas del TDAH en el aula y el comportamiento agresivo en todos los entornos³⁴.

En otro estudio realizado por Gadow et al, 11 niños hiperactivos agresivos recibieron una dosis baja (0.3 mg/kg) y moderada (0.6 mg/kg) de metilfenidato y placebo durante 2 semanas en condiciones de doble ciego. Los resultados mostraron que el metilfenidato suprimía la agresión no física en el aula, y una dosis moderada disminuía la agresión física y la agresión verbal en el patio. En el aula, las dos dosis de metilfenidato también dieron lugar a niveles reducidos de movimientos inapropiados,

incumplimientos de normas y comportamiento revoltoso. Los tests de los profesores revelaron los efectos de la medicación sobre los síntomas de hiperactividad y los problemas de conducta, aunque las herramientas paralelas de medida de los padres no lo hicieron³⁵.

Estimulantes disponibles en España: metilfenidato liberación inmediata vs liberación retardada

El único tratamiento estimulante aprobado en España, hasta el momento, es el metilfenidato (MPH). Fue comercializado por primera vez en 1981, y es el psicoestimulante más prescrito. Existe evidencia científica de su eficacia a lo largo de periodos de tratamiento de hasta un año y con dosis de hasta 60 mg al día³⁶. La dosis efectiva del MPH se situaría entre 0,7 y 2,1 mg/Kg/día, hasta un máximo de 90 mg/Kg/día de liberación inmediata. La pauta debe aumentar o disminuir según la efectividad clínica y la tolerancia³⁷.

El mecanismo de acción por el que reduce los síntomas en el TDAH no se conoce con precisión, aunque se cree que incrementa las concentraciones de noradrenalina y dopamina en la corteza frontal y regiones subcorticales asociadas con la motivación y la recompensa³⁸. El metilfenidato es un fármaco indicado como parte del tratamiento integral del TDAH en niños mayores de 6 años y adolescentes cuando otras medidas son insuficientes, según indica su ficha técnica.

En cuanto a la dosificación, los regímenes de dosis múltiple (liberación inmediata) de metilfenidato conllevan la administración de la medicación en el entorno escolar, lo cual acarrea dificultades "logísticas" añadidas, como el almacenamiento controlado de la medicación, la coordinación de los tiempos de administración de las dosis, y la posible estigmatización del niño. Estas circunstancias han llevado al desarrollo de preparaciones de liberación retardada de metilfenidato, que han de ser tomadas una vez por la mañana y que resultan en la liberación inicial de parte del principio activo, similar a la formulación de liberación inmediata, y posteriormente una liberación gradual con una duración máxima de hasta 12 horas³⁷. La Tabla 1 y Figura 1 muestran los metilfenidatos comercializados en España y sus respectivos perfiles farmacocinéticos.

Tabla 1. Formulaciones de metilfenidato hidrocloreto comercializadas en España³⁹ (primer trimestre 2013):

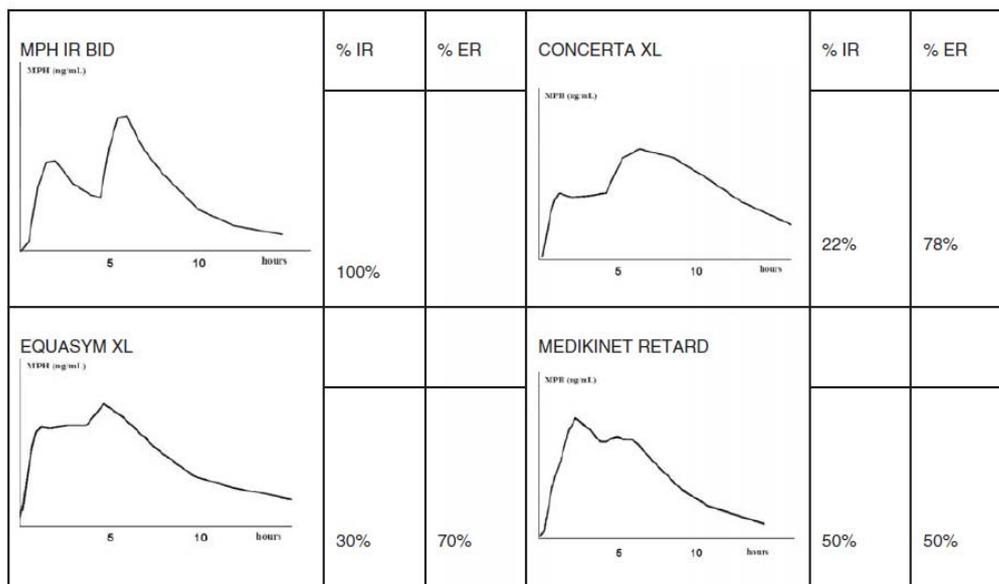
Liberación inmediata

Medicamento	Laboratorio titular	Presentación (mg)
RUBIFEN COMPRIMIDOS	Laboratorios Rubio, S.A.	5, 10 y 20
MEDICEBRAN COMPRS.	Medice Arzneimittel Putter GmbH	5, 10 y 20

Liberación retardada

Medicamento	Laboratorio titular	Presentación (mg)
MEDIKINET CAPSULAS DURAS DE LIBERACION MODIFICADA	Medice Arzneimittel Putter GmbH	5, 10, 20, 30 y 40
EQUASYM CAPSULAS DURAS DE LIBERACION MODIFICADA*	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited	10, 20 y 30
CONCERTA COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA	Janssen-Cilag, S.A.	18, 27, 36 y 54

Tabla 2: perfiles farmacocinéticos versus tiempo de los metilfenidatos en España⁴⁰



Leyenda: MPH IR BID (Metilfenidato LI administrado 2 veces la día), CONCERTA XL (Metilfenidato de liberación prolongada una vez al día), Equasym XL (metilfenidato liberación modificada 30/70 una vez al día), MEDIKINET RETARD (metilfenidato liberación modificada 50/50 una vez al día). Extraído de Banaschewski T et al. 2006⁴⁰

Metilfenidato de liberación prolongada 30/70 y entorno escolar

Cuando se pretende específicamente el control de síntomas en la jornada escolar, en general se prescribe una pauta posológica de 2 MPH de liberación inmediata al día, mientras que las pautas de tres veces al día pueden resultar beneficiosas en los pacientes que realizan además actividades extraescolares, o actividades a última hora de la tarde⁴¹.

En este sentido, Findling et al. demostraron que la formulación 30/70 podía sustituir al metilfenidato de liberación inmediata administrado dos veces al día. En este ensayo clínico doble ciego⁴², la formulación 30/70 conseguía unos resultados mejores que placebo, equiparables a los de MPH LI, y además un efecto más estable que este durante las 9 horas posteriores a la dosis. La formulación modificada no sólo fue significativamente superior al placebo en la reducción de los síntomas nucleares del TDAH, sino que también mejoró el rendimiento del niño en una serie de tareas académicas, como la medida del producto permanente del rendimiento - PERMP (test que evalúa la atención con una serie de problemas matemáticos, el número de problemas y el número de intentos de corregirlos), los índices SKAMP (de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, & Pelham), las medidas del tiempo de respuesta y la memoria de trabajo, comparada con placebo.

En 2002, en el estudio farmacocinético de González et al.⁴³, se comprobó que la superioridad en cualquier momento la lograba la formulación con la concentración más alta esperada de metilfenidato en plasma. Por consiguiente, la magnitud de la respuesta estaría relacionada directamente con la concentración plasmática de metilfenidato en cada momento, y las diferencias en la respuesta de las 2 formulaciones activas serían proporcionales a las diferencias en las concentraciones plasmáticas presentes.

Con el objetivo de evaluar las diferencias en el perfil farmacocinético y su correspondiente efecto clínico asociado, en el estudio COMACS⁴⁴ se procedió a la comparación de dos formulaciones de liberación retardada (metilfenidato 30/70 y metilfenidato OROS). Las dosis una vez al día de ambas formulaciones produjeron un efecto clínico significativamente diferente sobre medidas de comportamiento y en el rendimiento académico de los niños con TDAH en un entorno

escolar simulado. Así, en este estudio se confirma que a dosis diarias bioequivalentes (según criterios FDA), la formulación MPH 30/70 demuestra superioridad estadísticamente significativa frente a MPH OROS, medida según el estándar SKAMP, durante la mañana. Tras la mañana y hasta primeras horas de la tarde, ambas formulaciones presentaron una eficacia clínica significativamente superior frente a placebo, sin diferencias entre ambas (debido a que la formulación 30/70 tenía una mayor dosis inicial de MPH LI y a sus características diferentes de liberación modificada). A última hora de la tarde y hasta el final del día, MPH OROS fue superior a placebo y a la formulación 30/70. Consecuentemente, el uso de MPH30/70 redundaría en un mejor rendimiento en ese lapso esencial de la jornada escolar. En el estudio observacional OBSEER, llevado a cabo en 169 centros de Alemania con 822 pacientes para evaluar la eficacia clínica del cambio y la seguridad del metilfenidato de liberación modificada 30/70⁴⁵, se observó que tras 6-12 semanas de tratamiento hubo una reducción de los síntomas en las horas correspondientes a la jornada escolar (evaluada por los profesores). En este mismo estudio, el 42% de los pacientes presentaban una mejoría considerable y significativa según la escala de impresión clínica global - mejoría (Clinical global impression-improvement, CGI-I), y un 76% obtuvieron como mínimo una ligera mejoría, cuando cambiaban de otro metilfenidato a MPH 30/70 (tres cuartas partes de los pacientes mostraron mejorías en el control de los síntomas nucleares del TDAH en comparación con los tratamientos previos). Usando escalas de valoración de la eficacia clínica por parte del médico, los autores del estudio OBSEER reportaron que el 79% de los médicos valoraron la eficacia del MPH 30/70 como muy buena o buena.

Conclusiones

Los estimulantes son la forma más comúnmente prescrita de tratamiento farmacológico para los pacientes con TDAH, siendo de especial relevancia en los niños que requieren del control de los síntomas en el entorno escolar, el lugar donde se cimienta su desarrollo posterior. Sus beneficios son múltiples, e incluyen la mejoría de los síntomas propios del trastorno, la disminución del impacto en el entorno escolar, y la mejora de la calidad de vida de los niños en edad escolar y de sus familias.

de estos fármacos requiere de cuidadosa consideración y gestión clínica por parte de todos los interesados para la obtención de una eficacia óptima. Así, las iniciativas que promuevan la adhesión a la medicación, como el entrenamiento del paciente/padre, un adecuado seguimiento por parte del prescriptor, el empleo de formulaciones de liberación extendida y la gestión de los efectos adversos, son cruciales para asegurar el éxito del tratamiento.

Las formulaciones de liberación extendida también contribuyen a optimizar la eficacia del tratamiento, facilitando la adherencia a la medicación y, consiguientemente, haciendo más sencilla la gestión clínica y logística de la administración de la medicación durante el periodo escolar del niño. Usando estas formas farmacéuticas no sólo se logra el control de los síntomas propios del trastorno de manera eficaz y segura, sino que se minimiza la aparición de riesgos psicológicos asociados al tratamiento farmacológico en el niño, como el sentimiento de ser diferente o la estigmatización por los compañeros.

La evidencia científica indica que los estimulantes de liberación retardada presentan un efecto similar a los de acción inmediata administrados en varias dosis al día. No obstante, los estimulantes de liberación retardada no deben considerarse sustitutos de los de acción inmediata, sino que ambos están indicados en el tratamiento de los pacientes en función de sus necesidades y características individuales. Las diferencias en los diferentes perfiles de los tratamientos farmacológicos y su efecto clínico (durante la jornada escolar, últimas horas de la tarde, etc.) pueden ayudar a guiar la práctica clínica hacia tratamientos hechos a la medida de cada paciente, lo que se denomina "individualización del tratamiento". En este sentido, adquiere una particular relevancia el diseño personalizado del tratamiento y su seguimiento por el clínico.

En lo que se refiere a su acción frente a los síntomas del TDAH, la evidencia científica demuestra que el perfil plasmático de liberación está correlacionado con la eficacia clínica. Por su diseño específico, la formulación de MPH 30/70 cubre las horas más importantes de la jornada escolar, siendo estas las más exigentes para el niño, y proporciona la debida seguridad a sus padres, profesores, y al clínico prescriptor, de que el tratamiento está resultando óptimo en el entorno escolar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (6): 942-8.
2. American Psychiatric Association [DSM-IV-TR], 2000.
3. CIE-10: ICD-10 copyright © 1992 by World Health Organization.
4. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. MTA cooperative Group. *Arch. Gen Psychiatry* 1999; 1088-1096.
5. Barkley, R. A. (2006). *Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (3rd ed.).
6. Guilford Press, Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. *Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents*. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*. 1998; 279: 1100-1107.
7. Cardo E, Servera M, Llobera J. Estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among the standard population on the island of Majorca. *Rev Neurol*. 2007 1; 44 (1): 10-4.
8. Benjumea P, Mojarro MA. Trastornos hiperkinéticos: estudio epidemiológico en doble fase de una población sevillana. *Anales de Psiquiatría*. 1993; 9 (7): 306-11.
9. Scheffler RM, Brown TT, Fulton BD, Hinshaw SP, Levine P, Stone S. Positive Association Between Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder Medication Use and Academic Achievement During Elementary School. *Pediatrics* 2009; 123: 1273.
10. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Ministerio Sanidad, Política Social e Igualdad. 2010.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults*. Great Britain: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2009.

12. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, Hynes ME. Educational and occupational outcome of hyperactive boys grown up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1222–1227.
13. CHILD MENTAL HEALTH AND HUMAN CAPITAL ACCUMULATION: THE CASE OF ADHD Janet Currie Mark Stabile <http://www.nber.org/papers/w10435>.
14. McGee, R. Williams, S. Feehan, M. Attention deficit disorder and age of onset of problem behaviors. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1992; 20: 487–502.
15. McGee, R., Prior, M., Williams, S. The long-term significance of teacher-rated hyperactivity and reading ability in childhood: findings from two longitudinal studies. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2002; 43: 1004–1017.
16. School Functioning of Students With ADHD: DuPaul School Psychology Review, 2007, Volume 36, No. 2, pp. 183–194.
17. Blair, C., Diamond, A.. Biological processes in prevention and intervention: The promotion of self-regulation as a means of preventing school failure. *Development and Psychopathology* (2008), 20(3), 899-911.
18. Duncan, G. J., Dowsett, C. J., Claessens, A., Magnuson, K., Huston, A. C., Klebanov, P., et al. (2007). School readiness and later achievement. *Dev Psychol*, 43(6), 1428-1446.)
19. Loe, I.M., Feldman, H.M. Academic and educational outcomes of children with ADHD. *J Pediatr Psychol*. 2007 Jul;32(6):643-54. Epub 2007 Jun 14
20. Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., Selikowitz, M. EEG coherence in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two DSM-IV types. *Clin Neurophysiol*, (2002);113(4), 579-585.,
21. Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Guite, J., Mick, E., Chen, L., et al. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996., 53(5), 437-46)
22. Barkley, R.A., Fischer, M, Edelbrock, C.S., & Smallish, L. (1990). The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul;29(4):546-57)
23. Mannuzza, S., Klein, R.G., Bessler, A., Malloy, P. LaPadula, M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*, 1993; 50(7), 565-76.)
24. Hinshaw, S.P. (1992). Academic underachievement, attention deficits, and aggression: comorbidity and implications for intervention. *J Consult Clin Psychol*, 60(6), 893-903.
25. Rapport, M.D, Scanlan, S.W., Denney, C.B. Attention-deficit/hyperactivity disorder and scholastic achievement: a model of dual developmental pathways. *J Child Psychol Psychiatry*, 1999; 40(8), 1169-1183).
26. Jensen PS, Garcia JA, Glied S, Crowe M, Foster M, Schlander M. Cost-Effectiveness of ADHD Treatments: Findings from the Multimodal Treatment Study of Children With ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1628-1636.
27. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ: Modifiers of long term school outcomes for children with Attention- deficit/Hyperactivity Disorder: Does treatment with stimulant medication make a difference? Results from a population- based study. *J Develop Behav Pediatr* 2007; 28: 274–287.
28. Powers RL, Marks DJ, Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Stimulant Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Moderates Adolescent Academic Outcome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18 (5): 449-59.
29. Zoëga H, Rothman KJ, Huybrechts KF, Ólafsson Ö, Baldursson G, Almarsdóttir AB et al. A Population-Based Study of Stimulant Drug Treatment of ADHD and Academic Progress in Children. *Pediatrics*. 2012; 130 (1): e53-62.
30. Loe IM, Feldman HM. Academic and Educational Outcomes of Children With ADHD. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32 (6): 643-54.
31. Evans SW, Pelham WE, Smith BH, Bukstein O, Gnagy EM. Dose-response effects of methylphenidate on ecologically valid measures of academic performance and classroom behavior in adolescents with ADHD. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2001; 9 (2): 163-75.

1. Richard M. Scheffler, Timothy T. Brown, Brent D. Fulton, Stephen P. Hinshaw, Peter Levine, Susan Stone. Positive Association Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication Use and Academic Achievement During Elementary School. *Pediatrics*. 2009; 123 (5): 1273-9.
2. Blader JC, Pliszka SR, Jensen PS, Schooler NR, Kafantaris V. Blader et al. Stimulant-Responsive and Stimulant-Refractory Aggressive Behavior Among Children With ADHD. *Pediatrics* 2010; 126: e796.
3. Gadow KD, Nolan E, Sprafkin J, Sverd J. School observations of children with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid tic disorder: effects of methylphenidate treatment. *J Dev Behav Pediatr*. 1995; 16 (3): 167-76).
4. Gadow KD, Nolan EE, Sverd J, Sprafkin J, Paollicelli L. Methylphenidate in aggressive-hyperactive boys: I. Effects on peer aggression in public school settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29 (5): 710-8.
5. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13(Suppl1): 17–30.
6. NICE clinical guideline 72. Attention deficit hyperactivity disorder. www.nice.org.uk/CG072.
7. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J et al. Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161, 1173–1180.
8. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS). <http://www.aemps.gob.es/>
9. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15 (8): 476-95.
10. Wigal, Sanchez, DeCory, D'imperio, Swanson. Selection of the optimal doses ratio for a controlled-delivery formulation of methylphenidate. *The journal of applied research* 2003; 3 (1).
11. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15 (8): 450-9.
12. M.A. González, H.S. Pentikis, N. Anderl, M.F. Ben e dict, H.H. DeCory, S.J. Hirshey Dirksen et al. Methylphenidate bioavailability from two extended-release formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002; 40 (4): 175-84.
13. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics*. 2004; 113 (3 Pt 1): e206-16.
14. Rothenberger A, Döpfner M. Editorial: Observational studies in ADHD: the effects of switching to modified-release methylphenidate preparations on clinical outcomes and adherence. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 20 Suppl 2: S235-42.