

# GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS INFANTILES: ¿ES EL TDAH UN TRASTORNO NORADRENÉRGICO?

Anna Bielsa carrafa, Josep Tomàs

---

La disregulación del centro noradrenérgico ha sido hipotetizada para explicar la fisiopatología del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Arnsten y col.1996). Esta hipótesis deriva de datos farmacológicos basados en la acción de fármacos que actúan sobre el sistema noradrenérgico mostrando eficacia en el tratamiento del TDAH. El sistema noradrenérgico ha sido íntimamente asociado con la modulación de funciones corticales incluyendo atención, alerta y vigilancia. Como recientemente ha indicado Solanto (1998), investigaciones preclínicas y clínicas han implicado los efectos noradrenérgicos de los estimulantes en mejorar capacidades como respuestas diferida, memoria de trabajo y atención. Además son conocidos los efectos de las funciones ejecutivas y la activación noradrenérgica sobre las características de la atención, especialmente en el mantenimiento del arousal, la habilidad para sostener la atención en un sujeto, especialmente en uno aburrido.

Los actuales datos neuropsicológicos, genéticos, de imagen y farmacológicos en TDAH recogidos apoyan la hipótesis noradrenérgica del TDAH (Arnsten y col.,1996). La atención y la vigilancia dependen de la adecuada modulación de neurotransmisores catecolaminérgicos en áreas prefrontales, cíngulo y cortex parietal, tálamo, estriado e hipocampo. Estas zonas cerebrales tienen alta densidad en terminales de catecolaminas.

Tal vez la mayor evidencia recopilada de la hipótesis noradrenérgica en el TDAH deriva de los datos psicofarmacológicos (Spencer y col.,1996). Estudios preclínicos han mostrado que bloqueadores de la recaptación de dopamina y noradrenalina en espacio presináptico aumentan la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal. Estudios animales precoces han usado 6-hidroxidopamina para lesionar vías dopaminérgicas en ratas. Estas lesiones causan hiperactividad para crear un modelo animal de el TDAH. Aunque no enteramente suficiente, parece que son necesarios cambios en la función dopaminérgica y noradrenérgica para la eficacia clínica de los estimulantes. Además el efecto máximo terapéutico de los estimulantes ocurre durante la fase de absorción de la curva cinética, durante 2 horas después de la ingestión. La fase de absorción va paralela a la liberación aguda de neurotransmisores en la hendidura sináptica, dando soporte a la teoría de que una alteración en la transmisión monoaminérgica en regiones críticas cerebrales puede ser la base de los efectos de los estimulantes en el TDAH. Un modelo plausible es que esta medicación aumenta la influencia inhibitoria de la actividad frontal cortical sobre estructuras subcorticales a través de vías dopaminérgicas y noradrenérgicas (Zamethin y Rapaport, 1987). Además Kuzcenski recientemente ha encontrado que dosis bajas de metilfenidato liberan noradrenalina preferentemente. Por el contrario, el efecto sobre el metabolismo de la serotonina parece mínimamente relacionado con la eficacia clínica de los estimulantes.

La evidencia de la acción noradrenérgica se basa además en estudios con antidepresivos usados en el tratamiento del TDAH. Mientras que las aminas terciarias

(imipramina y amitriptilina) son más selectivas para el transportador de la serotonina, las aminas secundarias (desipramina, nortriptilina y protriptilina) son más selectivas para el transportador de noradrenalina. Se supone que la actividad de los ADT en el TDAH es frenando la recaptación de catecolaminas, particularmente la de noradrenalina. Las ventajas de este tipo de fármacos son su larga vida media (aproximadamente de 12 horas), obviando la necesidad de administrar medicación durante el horario escolar, su menor potencial como drogas de abuso o efectos secundarios, y sus potenciales efectos positivos sobre síntomas ansiosos y estado de ánimo.

De 33 estudios (21 controlados y 12 abiertos) que evalúan antidepresivos tricíclicos (ADT) en niños hiperactivos, adolescentes (n=1,139) y adultos (n=78), 30 indican efectos positivos sobre síntomas del TDAH. Imipramina y desipramina son los ADT más estudiados, también hay algunos estudios con los otros. En el estudio más largo con niños hiperactivos encontraron resultados favorables con desipramina (DMI) en 62 niños con TDAH, muchos de los cuales no habían respondido a tratamiento con psicoestimulantes (Biderman y col.,1989). Es un estudio randomizado, controlado con placebo, de 6 semanas de seguimiento. Se encontraron diferencias significativas en la mejoría del comportamiento con la DMI frente a placebo, con dosis medias de 5 mg/Kg. Específicamente el 68% de pacientes tratados con DMI fueron considerados muy mejorados o mejorados comparado con solo un 10 % de pacientes tratados con placebo ( $p < .001$ ). Aunque la presencia de comorbilidad aumenta la probabilidad de respuesta al placebo, ni la comorbilidad con trastorno de conducta, depresión, o ansiedad ni historia familiar de TDAH produce respuestas diferenciales del tratamiento con DMI. Además los pacientes tratados con DMI mostrarán una reducción sustancial en síntomas depresivos comparado con placebo.

Similarmente un estudio clínico controlado con 41 adultos con TDAH, con dosis media de 150 mg (niveles séricos de 113 ng/mL), siendo estadísticamente y clínicamente más efectivo que el placebo. 68 % de pacientes tratados con DMI respondieron comparado con los pacientes tratados con placebo ( $p < .0001$ ). Además la diferencia de severidad de síntomas del TDAH al final del estudio estuvo por debajo del nivel requerido para reunir los criterios diagnósticos. Es importante destacar que mientras que la dosis de DMI fue alcanzada en 2 semanas, la respuesta clínica fue mejorando en las siguientes 4 semanas, indicando que existe una latencia en la respuesta. La respuesta fue independiente de la dosis, nivel sanguíneo de DMI, sexo o comorbilidad psiquiátrica con ansiedad o trastornos depresivos (Wilens y col.,1995).

En un estudio prospectivo controlado con placebo de discontinuación nosotros recientemente demostramos la eficacia de nortriptilina en dosis hasta 2 mg/Kg. día en 35 niños en edad escolar con TDAH. En este estudio, 80% respondieron durante la fase abierta de 6 semanas. Durante la fase de discontinuación los sujetos que fueron asignados de forma randomizada con placebo perdieron el efecto anti-TDAH comparado con los que habían recibido nortriptilina, que mantenían un fuerte efecto anti-TDAH. Se observó otra vez una latencia en la respuesta y además de una latencia una pérdida de respuesta después de la discontinuación. Aunque la dosis plena fue alcanzada en la semana 2, la respuesta plena apareció lentamente hasta la semana 4. Los sujetos que recibieron nortriptilina tuvieron modestos pero estadísticamente significativas mejorías en oposicionismo y ansiedad. Nortriptilina fue bien tolerado, con una ligera ganancia de peso. La ganancia de peso se considera como un efecto indeseable en la población. Por el contrario un estudio sistemático con 14 sujetos con TDAH refractario recibieron protriptilina (dosis media de 30 mg) indicando resultados menos favorables. Nosotros encontramos que solo un 45% de TDAH respondieron o pudieron tolerar protriptilina por sus efectos adversos (Wilens y col.,1995).

Los potenciales efectos beneficiosos de los ADTs en el tratamiento del TDAH ha sido contrarrestados por 4 casos de muerte inexplicable en niños con TDAH tratados con DMI (Biederman y col., 1989), aunque existe una falta de asociación causal entre DMI y estas muertes permanece la incertidumbre. En la literatura existente que evalúa parámetros cardiovasculares en sujetos expuestos a ADT, identifica de forma asintomática pero estadísticamente significativa un aumento de los tiempos de conducción cardíaca medidos por electrocardiograma en sujetos que toman ADTs. Un estudio reciente estima la magnitud del riesgo de muerte súbita asociado al tratamiento con ADTs en niños no es mucho mayor que la asociada a muerte súbita en el rango de edad que le corresponde. Sin embargo, al no tener la certeza se recomienda prudencia mientras no se tengan más datos, ADTs pueden ser usados como segunda línea de tratamiento del TDAH y solamente después de sopesar riesgos y beneficios de tratar o no al niño afectado.

El bupropion es una nueva estructura de antidepresivo. Parece ser un agonista indirecto de la dopamina y efectos noradrenérgicos. El bupropion ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del TDAH en un estudio (n=72) en comparación con metilfenidato (n=15). En un estudio abierto de adultos con TDAH, la mejoría fue documentada durante un año con dosis de 360 mg de 6 a 8 semanas. En un estudio controlado con placebo de 6 semanas con bupropion (hasta 200 mg b.i.d.) en adultos con TDAH, el bupropion fue bien tolerado y eficaz. De los 38 sujetos, 76% mejoraron (más del 30% de reducción de síntomas) comparado con el 37% que recibieron placebo (P=.012). Bupropion se ha asociado con un leve aumento del riesgo (0,4%) de convulsiones inducidas por fármacos, este riesgo ha sido asociado con altas dosis, historia previa de convulsiones t trastornos de la alimentación.

Aunque un pequeño número de estudios sugieren que los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) pueden ser efectivos en el tratamiento del TDAH juvenil y en adultos, su potencial por el riesgo de crisis hipertensivas asociadas a los IMAOs irreversibles (fenelcina, tranilcipromina), las transgresiones dietéticas (alimentos que contienen tiramina, quesos...) y las interacciones con otros fármacos (antihipertensivos, anticatarrales,...), limitan seriamente su uso. El "efecto queso" puede ser obviado con las IMAOs reversibles (moclobemida) que puede ser una promesa en estudios abiertos, aunque no está disponible en Estados Unidos.

Se han encontrado resultados prometedores con sustancias experimentales con especificidad noradrenérgica, tomoxetina. Un estudio clínico abierto en adultos indica eficacia y tolerabilidad. Estos resultados iniciales, indican de seguridad en adultos, se requieren estudios en el tratamiento del TDAH pediátrico. Un estudio abierto documentado indica beneficios con excelente tolerabilidad, incluyendo un perfil cardiovascular seguro.

Fármacos que actúan sobre receptores alfa 2 noradrenérgicos están siendo usados en el tratamiento de del TDAH. A pesar del amplio uso en niños con TDAH, existen pocos estudios (n=4 estudios, 2 controlados; n=122 niños) apoyando la eficacia de la clonidina. El tratamiento con clonidina parece tener efecto sobre el comportamiento, en niños desinhibidos y agitados, con poco impacto sobre la cognición. Algunos casos de muerte súbita han sido descritos en niños tratados con clonidina y metilfenidato. La literatura es limitada en relación con la guanfacina, agonista más selectiva alfa 2ª con menos efectos secundarios. Hay tres pequeños estudios abiertos con guanfacina en niños y adolescentes con TDAH. En estos estudios, se indican beneficios sobre el comportamiento hiperactivo y la habilidad atencional. Además, en un estudio controlado en adultos, guanfacina, pero no la clonidina, mejoró la planificación y la memoria de trabajo. En otro estudio controlado en adultos con TDAH, guanfacina mejoró síntomas del TDAH (K. Fletcher, comunicación personal, 2000). Recientemente

un estudio controlado con niños con TDAH con tics se ha demostrado que la guanfacina puede mejorar los síntomas del TDAH y reducir los tics (L. Scahill, comunicación personal, 2000). Además una variedad de agentes noradrenérgicos pueden mejorar síntomas del TDAH.

En contraste, los antidepresivos serotoninérgicos son menos efectivos en el tratamiento del TDAH. Un único y pequeño estudio sugiere que la fluoxetina puede ser eficaz en el tratamiento de niños con TDAH, la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) no se apoya en la experiencia clínica (NIMH, 1996). Del mismo modo no existen evidencias de la utilidad de los antidepresivos atípicos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la venlafaxina en el tratamiento del TDAH. Mientras que un 77% de respuesta se indica en estudios abiertos de adultos con TDAH, 21% abandonaron por los efectos secundarios (n=4 estudios abiertos; n=61 adultos). Además en un estudio abierto único de venlafaxina en 16 niños con TDAH se encontró una respuesta del 50% con una tasa del 25% de abandono por los efectos secundarios, aumentando hiperactividad.

En suma, aunque no existe un perfil fisiopatológico único del TDAH, los datos apuntan hacia una disfunción en las vías fronto-subcorticales que controlan la atención y el comportamiento motor. La efectividad de los psicoestimulantes y los modelos animales apuntan a una disregulación de las catecolaminas en las personas con TDAH. Existe la necesidad de más estudios a cerca del papel de la noradrenalina en el TDAH. Los estimulantes han centrado la atención en la dopamina, pero sería importante examinar la acción de los estimulantes sobre los mecanismos noradrenérgicos. Se necesitan estudios genéticos que incluyan los transportadores noradrenérgicos y receptores noradrenérgicos en familias con TDAH. Al margen de las diferencias químicas las sustancias usadas en el tratamiento del TDAH tienen en común la actividad noradrenérgica/dopaminérgica. Ambos neurotransmisores son potentes agonistas del receptor D4, un gen que ha sido implicado en la etiología de este trastorno (Lanau y col., 1997). Esperemos que las nuevas investigaciones den como fruto el desarrollo de una nueva generación de fármacos más seguros y efectivos. Los nuevos avances son una promesa que puede mejorar la calidad de vida de los millones de pacientes afectados y sus familias.