

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



**Título:**

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico con Metilfenidato y Atomoxetina en adultos con Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y Trastorno de Déficit de Atención (TDA) en América y Europa, durante el período 2019-2024: Una revisión bibliográfica.”

**Nombre del sustentante:**

María Fernanda Corrales Valverde

**Tutor:**

Lic. Jesús Garro Umaña

**Año:**

2024

**Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia**

## I. Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad suele ser difícil de diagnosticar, **en la población adulta y a su vez diagnosticada** tardíamente o viven sin saber su padecimiento. Al tratarse de una afectación en el neurodesarrollo, manifiesta síntomas comunes como la inatención, la impulsividad e hiperactividad que corresponden a funciones cognitivas. También existe un impacto importante que afecta a las funciones ejecutivas como respuesta de inhibición, la flexibilidad cognitiva, la capacidad de planificación, la fluidez verbal y la memoria de trabajo.

Dentro de los tipos de TDAH que se conocen están el predominante con hiperactividad e impulsividad, el predominante con inatención y el predominante combinado que implica los dos primeros. Considerando una serie de criterios diagnósticos permiten su clasificación, al mismo tiempo se evalúan los síntomas presentados como complicaciones, fracaso en relaciones interpersonales, prevalencia a tener accidentes o lesiones, consumo de sustancias y problemas de salud mental.

La terapia farmacológica es un recurso significativo para tratar los síntomas de este trastorno, con los fármacos estimulantes y los fármacos no estimulantes. La efectividad del tratamiento del TDAH con terapia farmacológica es conveniente y de interés en el área de la salud, para su correcta prescripción. El principal objetivo de estudio es analizar la efectividad del tratamiento farmacológico con metilfenidato y atomoxetina en la calidad de vida de adultos con Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y Trastorno de Déficit de Atención (TDA), en América y Europa, en el período 2019-2024.

La investigación tiene un enfoque cualitativo y descriptivo, además se efectúa mediante una revisión bibliográfica, el cual presenta información fundamental para el estudio mediante diversas bases de datos y aplicando criterios de inclusión y exclusión. Se obtuvieron veinte artículos por medio de varios motores de búsqueda en idioma español, inglés y alemán, clasificados según el nivel de evidencia y tipo de estudio.

De igual manera, en la conclusión del trabajo se expone que principalmente las estructuras e interconexiones cerebrales y neurotransmisores se relacionan con la sintomatología del TDAH y la efectividad de los fármacos empleados. Además, se compara en la eficacia de cada medicamento siendo uno superior que el otro, por varios aspectos. La tolerabilidad de ambos es similar y también

efectos adversos, que suelen abordarse con ajustes de dosis o el uso de otros fármacos que los contrarresten.

## II. Agradecimientos

Quiero agradecer primeramente a Dios, porque Él es el único que puede hacer que en nuestras vidas los sueños, metas y anhelos más profundos se conviertan en una realidad.

Gracias infinitas a mi familia y amigos, por su colaboración, empatía, tolerancia, amor y sacrificio.

Quiero dejar constancia de mi gratitud para todas las personas que de una u otra forma, contribuyeron a la realización de esta investigación.

Gracias a los profesores de la universidad que contribuyeron en mi formación profesional, y muy especialmente a las profesoras Marcela Chaves y Nidia Carmona por su gran ayuda y motivación mientras realizaba mis estudios.

Finalmente, quiero agradecer a cuatro personas muy especiales que fueron mis compañeras y amigas durante mi proceso de formación Fabiana Arias, Melissa Hidalgo, María José Ulate y Berna Vargas.

A todos ustedes, de todo corazón, gracias.

### III. Dedicatoria

A Dios, por haberme dado la vida, paz, salud, fortaleza, fuerza, esperanza y su amor para superar todas las dificultades y obstáculos que enfrentamos diariamente.

A mis padres que me dieron la vida, a mi madre querida esa gran mujer que siempre me apoya y me da todo su amor día con día, y a ese ser de luz y lleno de amor, mi padre. Gracias.

A mis tíos Marita, Guiselle y Wilberth que siempre me ayudaron cuando más lo necesité y me brindaron su cariño en todo momento.

A mi hermano Sebastián por su gran apoyo, colaboración, lealtad y consejo constante.

A mis amigos por su paciencia, apoyo, afecto, enseñanza y consideración en todos los momentos.

A mi doctor, el Dr. Chaves por su consejo, presencia constante y apoyo emocional durante mi período educativo y crecimiento personal.

A mis compañeras y amigas de universidad que siempre me brindaron un lugar seguro y lleno de solidaridad, empatía, acompañamiento y, sobre todo, cariño.

A ellos, con todo mi amor...

## IV. Tabla de Contenidos

I.	Resumen .....	2
II.	Agradecimientos .....	3
III.	Dedicatoria.....	4
IV.	Tabla de Contenidos.....	5
V.	Lista de Tablas .....	8
VI.	Lista de Figuras.....	9
VII.	Lista de Gráficos .....	10
VIII.	Lista de Abreviaturas.....	11
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....		13
<b>1.1</b>	<b>Introducción</b> .....	14
<b>1.2</b>	<b>Planteamiento del Problema</b> .....	16
<b>1.3</b>	<b>Objetivos</b> .....	17
1.3.1	Objetivo General .....	17
1.3.2	Objetivos Específicos .....	17
<b>1.4</b>	<b>Justificación</b> .....	17
<b>1.5</b>	<b>Antecedentes</b> .....	19
1.5.1	Antecedentes Históricos .....	19
1.5.2	Antecedentes Internacionales .....	21
1.5.3	Antecedentes Nacionales .....	34
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....		41
<b>2.1</b>	<b>Conceptos y generalidades del Trastorno de Déficit de Atención con o sin Hiperactividad</b> .....	42
2.1.1	Diagnóstico .....	42
2.1.2	Criterios Diagnósticos.....	44

2.1.3 Síntomas.....	47
2.1.4 Funciones Ejecutivas .....	50
<b>2.2 Tipos de TDAH.....</b>	<b>52</b>
<b>2.3 Comorbilidades .....</b>	<b>54</b>
2.3.1 Contextualización.....	54
2.3.2 Principales Comorbilidades en el TDAH.....	55
<b>2.4 Diagnostico diferencial .....</b>	<b>60</b>
<b>2.5 Bases biológicas y químicas del TDAH .....</b>	<b>61</b>
2.5.1 Neurotransmisores .....	61
2.5.2 Diferencias en estructuras cerebrales en el TDAH.....	65
2.5.3 Corteza Frontal.....	67
2.5.4 Factores relacionados con las Bases Biológicas del TDAH.....	69
Cordero <sup>104</sup> indica que existen factores relacionados con las bases biológicas del TDAH, que son los factores neuroanatómicos, los neuroquímicos, los neurofisiológicos y los psicosociales. A continuación, se explicarán cada uno de ellos. ....	69
<b>2.6 Terapia Farmacológica .....</b>	<b>71</b>
2.6.1 Estimulantes .....	71
2.6.2 No estimulantes .....	75
<b>CAPÍTULO III- MARCO MÉTODOLOGICO .....</b>	<b>79</b>
<b>3.1 Enfoque Metodológico.....</b>	<b>80</b>
<b>3.2 Fuentes de Información.....</b>	<b>81</b>
<b>3.3 Criterios de Búsqueda .....</b>	<b>81</b>
<b>3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión .....</b>	<b>83</b>
<b>3.5 Análisis de la Información.....</b>	<b>83</b>
<b>3.6 Clasificación de Niveles de Evidencia .....</b>	<b>84</b>
<b>CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>85</b>

4.1 Análisis del objetivo I. Identificación de los aspectos fisiológicos y bioquímicos que inciden en la efectividad del metilfenidato y la atomoxetina para el tratamiento del TDAH y TDA en adultos. ....	86
4.2 Análisis del objetivo II. Comparación de la efectividad del tratamiento con metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA. ....	99
4.3 Análisis del objetivo III. Determinación de posibles efectos adversos y tolerabilidad del metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA. ....	110
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	123
5.1 Conclusiones Objetivo I. Identificar los aspectos fisiológicos y bioquímicos que inciden en la efectividad del metilfenidato y la atomoxetina para el tratamiento del TDAH y TDA en adultos. ....	124
5.2 Conclusiones Objetivo II. Comparar la efectividad del tratamiento con metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA. ....	124
5.3 Conclusiones Objetivo III. Determinar posibles efectos adversos y tolerabilidad del metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA. ....	125
5.4 Recomendaciones.....	125
CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	127
CAPÍTULO VII - ANEXOS .....	142

## V. Lista de Tablas

<b>Tabla 1. Trastornos Comórbidos con el TDAH .....</b>	<b>59</b>
<b>Tabla 2. Diagnóstico Diferencial.....</b>	<b>60</b>
<b>Tabla 3. Corteza orbitofrontal, Funciones y Alteraciones .....</b>	<b>68</b>
<b>Tabla 4. Corteza dorsolateral, Funciones, y Alteraciones.....</b>	<b>68</b>
<b>Tabla 5. Corteza Frontomedial, Funciones y Alteraciones .....</b>	<b>69</b>
<b>Tabla 6. Síntesis del Marco Teórico .....</b>	<b>78</b>
<b>Tabla 7. Relación entre medicamentos estimulantes y no estimulantes con el Sistema Nervioso comúnmente utilizados para el TDAH .....</b>	<b>88</b>
<b>Tabla 8. Efectividad del Metilfenidato en tareas específicas según distintos estudios .....</b>	<b>102</b>
<b>Tabla 9. Tareas según Función Ejecutiva con Medición de Resultados por cada Tarea .....</b>	<b>105</b>
<b>Tabla 10. Estudios del uso de metilfenidato y atomoxetina en pacientes con TDAH con sus principales resultados respecto a comorbilidades .....</b>	<b>114</b>

## VI. Lista de Figuras

<b>Figura 1. Principales Síntomas del TDAH en Adultos</b> .....	49
<b>Figura 2. Tipos de TDAH</b> .....	54
<b>Figura 3. Comorbilidades del TDAH en Adultos</b> .....	55
<b>Figura 4. Distribución de Dopamina Neurotransmisores en el Cerebro Humano</b> .....	61
<b>Figura 5. Distribución de Norepinefrina Neurotransmisores en el Cerebro Humano</b> .....	62
<b>Figura 6. Distribución de Histamina y Serotonina Neurotransmisores en el Cerebro Humano</b> .....	63
<b>Figura 7. Síntesis y Ciclo del Glutamato</b> .....	64
<b>Figura 8. Córtex Prefrontal, Zonas Relacionadas con el TDAH</b> .....	65
<b>Figura 9. Redes Cerebrales Con Problemas Al Realizar Cambios</b> .....	66
<b>Figura 10. Funciones De Las Distintas Partes del Cerebro Con TDAH</b> .....	67
<b>Figura 11. Farmacocinética: Metabolismo del Metilfenidato en el hígado</b> .....	74
<b>Figura 12. Diagrama Que Muestra La Síntesis, Degradación, Liberación y Absorción de Monoaminas, Efectores Sinápticos y Objetivos del Metilfenidato</b> .....	75
<b>Figura 13. Mecanismo de Acción de la Atomoxetina</b> .....	76
<b>Figura 14. Farmacocinética Metabolismo de la Atomoxetina en el hígado</b> .....	77
<b>Figura 15. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda</b> .....	84
<b>Figura 16. Distribución de Catecolaminas Neurotransmisoras en el Cerebro</b> .....	90
<b>Figura 17. Tractos de Sustancia Blanca Vista Coronal</b> .....	91
<b>Figura 18. Medicina Personalizada en TDAH</b> .....	121

## VII. Lista de Gráficos

<b>Gráfico 1. Efectividad del Metilfenidato basado en Distintos Estudios según Dosificación....</b>	<b>104</b>
<b>Gráfico 2 Funciones Ejecutivas Analizadas con sus Tareas y Resultados .....</b>	<b>108</b>
<b>Gráfico 3. Efectividad de cada Tratamiento Farmacológico con Respecto a la Ansiedad como Comorbilidad .....</b>	<b>116</b>

## VIII. Lista de Abreviaturas

5-HT: Receptor de serotonina.

5-HT1A: Receptor que es un subtipo de receptor 5-HT que une a los neurotransmisores de serotonina endógenos (5-hidroxitriptamina).

ADHD-RS-5: Escala usada en medicina para evaluar 18 síntomas del TDAH.

AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico

ATX: Atomoxetina.

CES1: Carboxilesterasa.

CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.<sup>a</sup> edición.

CYP2D6: Enzima, citocromo P450 2D6.

DA: Dopamina.

DSM- 5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition en sus siglas en inglés. En español es Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5.<sup>ta</sup> edición.

fMRI: Imagen por resonancia magnética funcional

GABA: Ácido gamma-aminobutírico, es un aminoácido y neurotransmisor que regula la excitabilidad cerebral.

GABA-B-R1: Receptor B del ácido gamma-aminobutírico, 1.

GED: Genes expresados de manera diferencial.

Glu: Glutamato.

Hr38: Similar al receptor hormonal en 38, humano.

LC: Locus coeruleus.

LC-NA: Locus coeruleus- Noradrenalina.

MAO: Monoaminoxidasa.

MPH: Metilfenidato.

NA: Noradrenalina/ Norepinefrina.

NET: Noradrenalina.

PRC-063: Formulación de liberación prolongada de clorhidrato de metilfenidato.

SLC6A2: Transportador de noradrenalina.

SLC6A3: Transportador de dopamina.

SNARE: Su traducción es factor sensible a N-etilmaleimida.

TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada.

TAS: Trastorno de Ansiedad por Separación.

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

TEA: Trastorno del Espectro Autista.

TOD: Trastorno de oposición desafiante.

## CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

## 1.1 Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se caracteriza como un trastorno del neurodesarrollo donde predominan los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad, sin embargo, existe una sintomatología relacionada a funciones ejecutivas como dificultad para atender a determinados estímulos, problemas para planificar y organizar tareas; así como incapacidad para reflexionar sobre las posibles consecuencias de cada acción, discernir sobre la primera respuesta automática y cambiarla por una más adecuada. Esta inicia a una edad temprana que va desde los doce años a un año<sup>1</sup>.

Este trastorno comienza fundamentalmente en la infancia, no obstante, los síntomas persisten en la vida adulta, en donde aún requieren medicación para desarrollar ciertas actividades. La prevalencia de TDAH en los adultos se calcula en 4 % a 5 %, dado que no se diagnostica durante la infancia en algunos pacientes, debido a que quizá en ese momento no acudieron a valoración o bien porque pudieron compensar los síntomas<sup>2</sup>. Austin<sup>3</sup> indica en su estudio que se supone unos 366 millones de adultos en todo el mundo que viven actualmente con TDAH, lo que equivale aproximadamente a la población de los Estados Unidos; además de ello expone que existe una hipótesis sobre la creciente prevalencia del trastorno en adultos, como una mayor concienciación y diagnósticos que antes pasaban desapercibidos.

Si bien es cierto que no existe una causa específica para este trastorno, se habla de factores coadyuvantes para que se manifieste, más no un origen de este. Los factores pueden ser biológicos y psicosociales, y existe evidencia de que los que padecen de esta condición poseen un funcionamiento determinado y distinto de ciertas estructuras cerebrales, en comparación con quienes no lo padecen<sup>4</sup>.

Una característica del trastorno por déficit de atención e hiperactividad es que se trata de un trastorno psiquiátrico heterogéneo esto según Ramos et al., que cuenta con factores etiológicos diferentes, incluidos los bioquímicos, neurobiológicos, genéticos y no genéticos. Es un padecimiento crónico, con distintas comorbilidades, repercusiones negativas que se trataron con

eficacia en su momento,<sup>5</sup> lo cual hace que en la edad adulta se muestre de manera tardía el trastorno como tal, por lo general se acude a un especialista en psiquiatría por otro tipo de trastornos como ansiedad y depresión.

Silver <sup>6</sup> indica que al menos la mitad de todas las personas que tienen TDAH también tienen una segunda afección como lo son los problemas de aprendizaje, depresión o ansiedad y requiere un tratamiento separado para tratarlos. Las afecciones adicionales que se presentan en la mitad de los pacientes con TDAH se les denomina comorbilidades, en donde se incluyen la depresión, la ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de oposición desafiante (TOD), dificultades en el aprendizaje, discapacidades del lenguaje, dificultades motoras finas y gruesas, dificultades de la función ejecutiva, trastornos de tics u otro problema psicológico o neurológico.

Tomando en consideración lo anterior, dichas comorbilidades son las que vienen a afectar la calidad de vida de las personas que padecen esta condición, afectándoles en sus tareas diarias en donde suelen procrastinar de manera excesiva dejando de priorizar las tareas cotidianas o asignadas; lo que conlleva a problemas a nivel laboral y también a nivel educativo. Las funciones ejecutivas no son el mayor fuerte de estos pacientes, los cuales suelen tener una memoria de trabajo limitada en donde requieren de estímulos externos para desarrollar una acción o tarea. En ocasiones una tarea sencilla puede llegar a ser tan abrumadora que no logran iniciarla o cuando lo realizan suelen tardar mucho tiempo, lo cual es otro factor que prevalece en esta condición, que es el mal manejo del tiempo y la dificultad para organizarse y ejecutar una acción por más sencilla que sea.

La población adulta, en muchos casos, se desconoce que padece la enfermedad debido a que en su infancia enmascararon los síntomas de una manera efectiva, que luego en la etapa adulta se ve como ansiedad excesiva y una gran dificultad para el manejo del tiempo, con esta una desorganización lo cual conlleva a una frustración para quien lo padece y una búsqueda constante por entenderse a sí mismos y mejorar su calidad de vida. Es común que se dé un diagnóstico tardío por esta razón, en donde el paciente es el que suele indagar acerca del trastorno y recurrir a la consulta con el psiquiatra o profesional de la salud.

## 1.2 Planteamiento del Problema

Los psicoestimulantes suelen ser el tratamiento de primera línea para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Dentro de este se encuentra inmerso el trastorno por déficit de atención (TDA) **están el metilfenidato y anfetaminas**, que trabajan en la corteza frontal y cuerpo estriado del cerebro, modulando la concentración de los niveles de dopamina y noradrenalina; donde se da una potenciación en la actividad de las redes neuronales fronto-parietal y mesolímbica y los circuitos fronto-estriatal y fronto-cerebeloso, todos involucrados en el control cognitivo. Por otra parte, también se utilizan fármacos no psicoestimulantes como la atomoxetina, guanfacina y clonidina<sup>7</sup>.

Además de las terapias farmacológicas, también existen terapias cognitivas en donde se abarca el tema educativo, mientras tanto, otras terapias se enfocan en la meditación y control de las emociones. A su vez existen otras técnicas novedosas como lo es la implementación de videojuegos en pacientes con TDAH y TDA según García et al.<sup>8</sup> esto ha llegado a demostrar una mejora cognitiva y una mayor atención dado que se centran en promover un estado sostenible de rendimiento cognitivo mejorado, incrementa el estado de excitación y animación de los pacientes, amplía las respuestas inhibitorias y la atención.

Por otra parte, Kveno & Ramos<sup>9</sup> exponen que cuando se trata a pacientes adultos con TDAH comórbido y presentan una desregulación grave del estado de ánimo, lo que se recomienda es priorizar la estabilización del estado de ánimo. Una vez que estabiliza el estado de ánimo, es probable que la adición de un estimulante mejore los síntomas del TDAH, si no se estabiliza el estado de ánimo primero y se le brinda un estimulante lo que puede desencadenar es que aumente la desregulación del estado de ánimo, inclusive síntomas maníacos en adultos, lo cual repercute en la vida cotidiana del paciente afectándole su calidad de vida.

Al ser el metilfenidato y la atomoxetina los medicamentos más utilizados y de primera línea para el tratamiento farmacológico del trastorno de déficit de atención e hiperactividad, donde se deja de lado el uso de antidepresivos o antipsicóticos que no suelen ser de primera línea para tratar

el trastorno sino como coadyuvantes. Aunque las propiedades como mecanismos de acción son diferentes entre el metilfenidato que es un estimulante y la atomoxetina se plantea: ¿Cuál es la efectividad del tratamiento farmacológico con metilfenidato y atomoxetina en la calidad de vida de adultos que padecen este trastorno en América y Europa en el período 2019 a 2024?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo General**

Analizar la efectividad del tratamiento farmacológico con metilfenidato y atomoxetina en la calidad de vida de adultos con Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y Trastorno de Déficit de Atención (TDA), en América y Europa, en el período 2019-2024: Una revisión bibliográfica.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar los aspectos fisiológicos y bioquímicos que inciden en la efectividad del metilfenidato y la atomoxetina para el tratamiento del TDAH y TDA en adultos.
- Comparar la efectividad del tratamiento con metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA.
- Determinar posibles efectos adversos y tolerabilidad del metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA.

### **1.4 Justificación**

Las personas al momento de realizar diversas actividades presentan diferentes maneras de ejecutar cada una de sus labores; sin embargo, algunos individuos manifiestan dificultades para poder gestionar las actividades diarias, entre ellas se encuentra el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Tal como lo indica Rusca-Jordán y Cortez-Vergara <sup>1</sup> el TDAH es una alteración establecida en el neurodesarrollo del individuo, que expone como principales síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad; además, está vinculado a un modelo de heterogeneidad fisiopatológica, en donde se encuentran afectadas las funciones ejecutivas, entre otros factores, lo cual implica una gran dificultad para responder determinados estímulos, organizar acciones, inhibir una respuesta automática inicial a fin de sustituirla por una más apropiada, etcétera.

Aunado a lo anterior, el metilfenidato y la atomoxetina pertenecen a la primera línea América y Europa, ya que los medicamentos que corresponden a la industria y distribución farmacéutica son considerados como fármacos naturalizados, los cuales contribuyen al tratamiento del trastorno por déficit de atención. Tal como lo indican Faraone et al.<sup>10</sup>:

La medicalización refiere al proceso progresivo mediante el cual el saber y la práctica médica incorporan, absorben y colonizan esferas, áreas y problemas de la vida social y colectiva que anteriormente estaban reguladas por otras instituciones, actividades o autoridades, como la familia, la religión, etc<sup>10</sup>.

Dentro de este marco es trascendental mencionar que el metilfenidato se incluye dentro de la lista oficial de medicamentos (LOM), de la Caja Costarricense del Seguro Social de Costa Rica, si está indicado en psiquiatría en tratamiento de síndrome hiperquinético en adultos y niños mayores de 5 años, lo cual incluye al trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Esta entidad de salud suministra el medicamento a la población en general de manera gratuita, la cual requiere de receta de estupefacientes de forma obligatoria para su dispensación<sup>11</sup>. Sin embargo, no es el caso de la atomoxetina, la cual se encuentra registrada en el país y con su inscripción vigente hasta el 2025<sup>12</sup>. Este principio activo se encuentra en el mercado bajo el nombre de Strattera o Abretia, ambas tienen distintas dosificaciones y solo se encuentran disponibles en farmacias privadas; donde se puede adquirir sin receta médica.

Del mismo modo, tal como lo explican Rubio et al.<sup>13</sup> el metilfenidato, inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina por medio del bloqueo los transportadores de dopamina y de noradrenalina, lo cual establece un aumento en la biodisponibilidad de dopamina y noradrenalina en el espacio sináptico, que ayuda a la modulación de los circuitos neurales regulados por catecolaminas en el córtex prefrontal, ganglios basales, cerebelo y sus conexiones. Mientras que, la atomoxetina, es “un inhibidor selectivo de acción prolongada del transportador presináptico de norepinefrina (NET), con preferencia por áreas fronto-subcorticales, que incrementa la biodisponibilidad noradrenérgica y dopaminérgica en corteza prefrontal”; en otras palabras, retarda la acción de la NET, lo cual favorece la disponibilidad de noradrenérgica y dopaminérgica en

corteza prefrontal. En otras palabras, el metilfenidato y la atomoxetina son importantes, ya que actúan como inhibidores o bloqueadores de sustancias químicas, principalmente dopamina y noradrenalina, lo cual provoca que los síntomas TDAH estén controlados.

Por último, la presente investigación es de suma importancia, dado que este trastorno posee una alta complejidad para diagnosticarse debido a que los síntomas que manifiesta tienen similitudes con otras patologías y trastornos, lo que puede conllevar a errores en el dictamen médico. Esta neurodivergencia en gran parte de la población adulta se diagnostica de manera tardía, por lo que a través de esta búsqueda se quiere contribuir con todas aquellas personas que pasaron o pasan por esta situación a asimilar el trastorno como tal. Con el propósito de dejar un precedente que aporte al sector de la salud para una mejora en la evaluación médica, a su vez facilitar el entendimiento del trastorno como tal; al manejo de los síntomas y comorbilidades relacionada para con ello mejorar la calidad de vida de la población con TDAH.

## **1.5 Antecedentes**

### **1.5.1 Antecedentes Históricos**

En España Jiménez et al. <sup>14</sup> realizaron un artículo llamado “El TDAH: evolución a la edad adulta “ en el cual definieron como su principal objetivo evaluar la prevalencia de TDAH en el adulto, así como los diferentes estudios de evolución de niños TDAH en la adolescencia y en la edad adulta.

Utilizando como metodología una revisión bibliográfica y estadística sobre estudios de prevalencia de TDAH en el adulto, así como los diferentes estudios de evolución de niños TDAH en la adolescencia y en la edad adulta. Concluyeron que el TDAH persiste en un elevado porcentaje de adolescentes y adultos que padecieron dicho trastorno en la infancia. El elevado riesgo de evolución desfavorable hace prioritario, no sólo el correcto tratamiento durante la infancia, sino su adecuado seguimiento durante la adolescencia y la edad adulta, con la consiguiente necesidad de coordinación entre pediatras, médicos de atención primaria y especialistas en salud mental.

Es significativo este artículo investigativo dado que habla de tasas y porcentajes de presentar la condición como tal, o bien si se ha sido diagnosticado desde niño las probabilidades de seguir manteniendo el trastorno de déficit de atención e hiperactividad en la edad adulta y además, explica factores señalados como predictores en la evolución del trastorno como tal.

En Estados Unidos Davidson <sup>15</sup> posteó su artículo bajo el nombre de “ADHD in Adults A Review of the Literature”, el cual tuvo dos objetivos principales: examinar críticamente el estado actual del conocimiento sobre el TDAH en adultos y segundo, proporcionar a los clínicos información amigable para la práctica sobre evaluación, diagnóstico y tratamiento.

La metodología usada fue una revisión bibliográfica en la cual se realizaron búsquedas en PsycINFO y Medline, y se buscaron listas de referencias de artículos y libros para encontrar referencias relevantes adicionales. Y sus principales conclusiones fueron tres donde se hace hincapié en que una evaluación válida y confiable debe ser integral e incluir el uso de escalas de calificación de síntomas, una entrevista clínica, pruebas neuropsicológicas y la corroboración de informes de los pacientes. Que se necesitan criterios diagnósticos específicos que sean más sensibles y específicos para el funcionamiento adulto. En el tratamiento, las intervenciones farmacológicas tienen el apoyo empírico más sólido, con los estimulantes metilfenidato y amfetamina y los antidepresivos desipramina y atomoxetina, teniendo las tasas de eficacia más altas.

Lo expuesto en este artículo precisa que en la etapa adulta existe hace falta más estudios de validación de los criterios del trastorno en adultos, los cuales se han llevado a cabo en menor medida que los estudios realizados a la población infantil. Otro aspecto importante es el tratamiento farmacológico que a través de la historia no ha variado mucho y sigue predominando el metilfenidato y la atomoxetina.

Lange et al <sup>16</sup> en Estados Unidos titulan su artículo “The history of attention deficit hyperactivity disorder”. Su investigación tuvo como principal objetivo brindar una visión general de la historia conceptual del trastorno de déficit de atención e hiperactividad en la actualidad.

La metodología empleada fue una revisión bibliográfica de la historia del trastorno de déficit de atención e hiperactividad recopilando datos sobre dónde surgió, la etiología, el tratamiento y principales características. Y su principal conclusión fue que aún existe la falta de evidencia de una patología genética, biológica o neurológica única dificulta la aceptación general del TDAH como una entidad de enfermedad neuroconductual. Por lo tanto, la cuestión de la entidad clínica del TDAH sigue siendo una cuestión abierta y requiere más investigación.

Esto se vincula con la presente investigación dado que detalla acontecimientos puntuales de cómo se ha estudiado y visto el trastorno a lo largo de la historia, además permite tener una noción de lo que puede ser la etiología de esta condición; sin embargo, esta aún no está del todo clara en la actualidad, siendo aun un motivo para seguir estudiándose.

También en los Estados Unidos Leahy L <sup>17</sup> nombra su estudio “Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder A Historical Review (1775 to Present)” y su propósito fue explorar los primeros años de identificación de síntomas, diferentes etiquetas de diagnóstico y tratamientos psicofarmacológicos posteriores, desde psicoestimulantes hasta alternativas no estimulantes.

Su metodología fue basada en una revisión bibliográfica con datos históricos sobre el trastorno de déficit de atención, haciendo un especial énfasis en los distintos tratamientos empleados a lo largo de la historia, categorizándolos en estimulantes y los no estimulantes. Concluyó que dado que persiste el estigma hacia los trastornos psiquiátricos y específicamente el TDAH, la revisión histórica actual y los tratamientos farmacológicos disponibles pueden servir como guía cuando los clínicos brinden información a individuos y sus seres queridos sobre este trastorno antiguo y altamente tratable.

### **1.5.2 Antecedentes Internacionales**

Kooij et al <sup>18</sup> en el Reino Unido realizó una investigación en el 2019 titulada “Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD”, cuyo objetivo fue proporcionar una actualización de la literatura sobre la evaluación y el tratamiento del TDAH en adultos para aumentar la conciencia sobre el TDAH como una condición que perjudica el

desarrollo neurológico durante toda la vida hasta la vejez; actualizar el procedimiento de evaluación para el diagnóstico de TDAH en adultos; y brindar recomendaciones actualizadas para los tratamientos apropiados.

La metodología empleada fue una búsqueda actualizada de textos referentes al TDAH y su diagnóstico y tratamiento en adultos elaborando un consenso en donde se tuvieron las siguientes conclusiones, existe una falta de conocimiento que incrementa el sufrimiento de quienes lo padecen, donde es necesario intervenir en la educación, para la evaluación diagnóstica y el tratamiento, esto en los estudiantes de salud y salud mental como profesionales de psiquiatría. Además, se encontraron instrumentos actualizados para la detección y el diagnóstico del TDAH en adultos al igual que tratamientos eficaces basados en evidencia. Y se detalla que se requiere más investigación en cuanto al género y adultos.

Dicho artículo investigativo es relevante para la presente investigación dado que brinda una noción de nuevas formas de diagnóstico del TDAH en adultos, principal sintomatología en esta población, así como las opciones de tratamiento disponibles en la actualidad con sus respectivos mecanismos de acción, características y efectos secundarios del mismo.

En el año 2019 Roselló et al <sup>19</sup> en España acreditaron su investigación bajo el título “La inhibición, el autocontrol emocional, la memoria de trabajo y la supervisión ¿Predicen las manifestaciones típicas de adultos con TDAH? Y su propósito fue analizar las relaciones de las funciones ejecutivas de regulación (inhibición y control emocional) y metacognitivas (memoria de trabajo y supervisión) con manifestaciones del TDAH y determinar el poder de predicción de esas cuatro funciones ejecutivas en dichas manifestaciones.

Emplearon una metodología en la que se estudiaron sesenta y un jóvenes adultos entre 18 y 24 años con un diagnóstico clínico de subtipo combinado de TDAH en la infancia. Completaron la Escala Conners de síntomas de TDAH y el Inventario de Funcionamiento Ejecutivo (BRIEF) y se llevó la documentación de los resultados obtenidos. Su principal conclusión fue la medida de

funciones ejecutivas de regulación y metacognitivas pueden ayudar, tanto en el diagnóstico como en las evaluaciones de seguimiento del tratamiento de adultos con TDAH.

Dicha investigación viene siendo un pilar importante para la presente investigación dado que se encuesta a la población meta de este estudio y como las funciones ejecutivas, tanto de regulación como metacognitivas se ven implicadas en este trastorno afectando la calidad de vida de los pacientes, tanto en ámbitos sociales como educativos.

En el año 2019 en España Martínez Raga & López Cerveró <sup>20</sup> llamaron a su investigación “La transición del adolescente con trastorno por déficit de atención con Hiperactividad. Implicaciones para el tratamiento del adulto” y el propósito fue exponer el cambio que surge de la adolescencia a la edad adulta, el tratamiento farmacológico que se utiliza en una etapa u otra y los posibles trastornos que se pueden desarrollar en pacientes con TDAH.

La metodología empleada fue una revisión bibliográfica sobre los principales aspectos del TDAH en adolescentes y en adultos. Y su principal conclusión fue que, aunque hay buena evidencia de la eficacia de las intervenciones psicológicas y psicosociales en este grupo de edad y en el adulto en general, es necesaria la farmacoterapia dentro del tratamiento multimodal o de multicomponentes recomendado por las guías terapéuticas, siendo los psicoestimulantes de vida media larga los fármacos de primera elección.

Es importante el aporte de esta investigación dado que contrasta dos etapas la adolescencia y la adultez, y muestra qué tratamiento es óptimo para una población u otra donde principalmente se hace uso de metilfenidato y atomoxetina, y expone la incidencia de padecer algún otro trastorno o comorbilidad cuando se padece trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad.

Facund Fora <sup>21</sup> en el año 2019 en España nombró su investigación “EL TDAH del Adulto: de los Mitos a la Realidad” y su propósito fue analizar los mitos que afectan al TDAH y el estado actual de la cuestión en cuanto al diagnóstico y el tratamiento.

Como metodología realizó una revisión bibliográfica de los mitos que afectan al TDAH y el estado actual de la cuestión en cuanto al diagnóstico y el tratamiento. Y como principal conclusión puntualizó se debe dirigir hacia unos programas educativos y unos entornos laborales y sociales más flexibles, abiertos e inclusivos, para favorecer la adaptación de aquellas personas con rasgos TDAH más acusados.

Al tratarse de un tema del cual poco se habla en la sociedad, esta investigación aporta la cara frente a los detractores, dado que este trastorno es en realidad una dimensión, un continuo, en el cual los síntomas se distribuyen entre toda la población y solo quien tiene más síntomas y más graves es quien acaba sufriendo el problema. Por lo que es importante enfatizar en que es un trastorno del neurodesarrollo presente en una gran parte de la población y se debe de hacer conciencia al respecto.

En el año 2020 en el Reino Unido Pozzi et al <sup>22</sup> elaboraron una investigación titulada “Emerging drugs for the treatment of attention déficit hyperactivity disorder (ADHD)” y su objetivo fue evidenciar que se necesitan desarrollar fármacos con mayor eficacia a largo plazo, mayor tolerabilidad y menos efectos adversos, principalmente cuando hay comorbilidades presentes, sobre todo en adultos.

Una revisión bibliográfica basada en estudios sobre nuevos tratamientos farmacológicos para tratar el déficit de atención con hiperactividad fue la metodología aplicada en esta investigación dando lugar a dos principales conclusiones como la existencia de diferentes medicamentos de los cuales se realizaron estudios, sin embargo, no mostraron la eficacia esperada como ya lo hacen la atomoxetina y el metilfenidato; solo unos cuantos que llegaron a mostrar una contribución en el tratamiento farmacológico. Se hace hincapié en que se puede utilizar resonancia magnética estructural o funcional y espectroscopia de resonancia magnética en combinación con ensayos farmacológicos puede ayudar a identificar los objetivos neuronales y los mecanismos de acción de nuevos tratamientos para desarrollar terapias dirigidas y satisfacer las necesidades individuales.

Esta investigación es importante para este trabajo porque se muestra una gran gama de fármacos estudiados y en estudio que pueden contribuir al tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad, siendo alternativas farmacológicas para el paciente y en algunos casos reducir los efectos secundarios con respecto a los fármacos que se utilizan actualmente. Además, permite tener una perspectiva del futuro con respecto a cómo puede ser tratada esta condición.

Mientras tanto, en el año 2021 en Polonia Jaeschke et al <sup>23</sup> realizó una investigación, la cual tituló “Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review” en el cual su objetivo principal fue proporcionar un resumen actualizado de la farmacología y la utilidad clínica del metilfenidato para el TDAH en pacientes adultos.

La metodología que emplearon fue una revisión narrativa, donde aplicaron estrategias de búsqueda estructuradas que cubren las dos principales bases de datos en línea MEDLINE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y, además, realizaron búsquedas manuales en listas de referencias de artículos relevantes. Se concluyó que existe una gran cantidad de evidencia que sugiere que el metilfenidato es una opción de tratamiento eficaz y segura para adultos con TDAH.

Es destacable para la presente investigación dado que puntualiza el uso de metilfenidato, específicamente en adultos, que es uno de los medicamentos a investigar y evaluar en la calidad de vida de adultos que padecen trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Además, se incluyen estudios de las distintas marcas, así como la farmacocinética y otras propiedades importantes del fármaco.

Esta vez en Colombia en el año 2021 Tuiran et al <sup>24</sup> titularon su investigación “Etiopatogenia, métodos diagnósticos e intervención en TDAH: una revisión narrativa” y su objetivo fue identificar literatura científica en América Latina sobre etiología, evaluación diagnóstica e intervención del TDAH.

Aplicaron una metodología desde un enfoque cualitativo de tipo narrativo, se revisaron 30 documentos en los últimos 7 años de bases de datos y artículos científicos y se concluyó que los manuales oficiales como el DSM-5 y el CIE-11, como las pruebas diagnósticas son guía para evaluar signos y síntomas comunes en el TDAH. La terapia cognitivo-conductual, con técnicas de modificación de conducta es eficaz en el manejo de los comportamientos impulsivos junto a la terapia cognitiva en el manejo de comorbilidades como depresión, ansiedad y otras alteraciones emocionales asociadas a repercusiones a nivel social, académico y familiar. El trastorno se presenta de manera multifactorial, para un abordaje multimodal agrupando diferentes intervenciones.

Es importante para esta investigación dado que contextualiza las comorbilidades que los pacientes que sufren el trastorno por déficit de atención e hiperactividad suelen padecer o estar predispuestos a padecer, así como alteraciones emocionales que perjudican a nivel social, académico y familiar.

López Vásquez <sup>25</sup> en el año 2021 en España encabezó su investigación “Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en el niño y el adulto” y su propósito fue conocer los tratamientos actuales aprobados en España para el tratamiento del TDAH; un trastorno neuropsiquiátrico muy prevalente en nuestro entorno, cuya metodología fue la obtención de información **de este trabajo se ha llevado a cabo recurriendo a bases de datos,** principales guías disponibles de trastornos pediátricos y manuales diagnósticos del DSM-V y CIE-10. Donde las principales conclusiones fueron que este es un trastorno heterogéneo multifactorial y crónico que se inicia en etapas precoces de la vida y evoluciona hasta la edad adulta en un gran porcentaje de los pacientes. Los síntomas principales van a suponer un gran impacto en las áreas del funcionamiento del paciente a nivel cognitivo, académico, familiar, conductual y social. El tratamiento del TDAH debe ser individualizado y ajustarse a las necesidades del paciente según edad, comorbilidades, repercusión funcional donde el objetivo es reestablecer el disparo tónico normal de dopamina y noradrenalina.

La importancia que tiene esta indagación es como se detallan las distintas comorbilidades que pueden afectar la calidad de vida en los pacientes con el trastorno de déficit de atención e

hiperactividad desde edades tempranas hasta la adultez, es importante enlazar el tratamiento a las necesidades del paciente y ver cuál es el que más se adapta a una población u otra.

En España, en el año 2021 Fuster & Pardo <sup>26</sup> nombraron su investigación “Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)” teniendo como objetivo evidenciar sobre los tratamientos farmacológicos actualizados en España, su mecanismo de acción y efectos adversos.

Su metodología consistió en una revisión de las diferentes opciones terapéuticas disponibles en España en el tratamiento farmacológico del TDAH, dosis recomendadas, efectos secundarios y medidas de seguridad. Sus principales conclusiones fueron que los medicamentos indicados en TDAH son eficaces para tratar la reducción de síntomas a corto plazo, y puede que también a largo plazo y la elección del medicamento se hará de manera individualizada, en función de las características clínicas de cada paciente y de los efectos adversos presentados.

Es significativo para la investigación realizada dado que contextualiza el uso de tratamientos farmacológicos a nivel internacional, se detallan las principales características de los medicamentos, clasificación, sus efectos adversos, mecanismos de acción, usos y recomendaciones según la edad del paciente.

En España, en el año 2021 Raga Martínez <sup>27</sup> tituló su investigación “Repercusión en la persona adulta del TDAH no abordado en la infancia y adolescencia” y su objetivo fue evidenciar las distintas repercusiones que el adulto con TDAH presenta y como estas le afectan en su vida cotidiana.

Se implementó una metodología en la cual se realizó una revisión bibliográfica con un enfoque, tanto cualitativo como cuantitativo mostrando datos estadísticos, entre sus principales conclusiones se detalla cómo el TDAH puede repercutir en la vida social del individuo y la posibilidad de que un paciente con esta condición padezca algún otro trastorno. Además, se mencionó el abordaje farmacológico de esta condición y la respuesta a largo plazo de esta.

La relevancia que tiene esta investigación para la que se realiza radica en que se señala que existen una serie de trastornos a los cuales el paciente con trastorno de déficit de atención e hiperactividad está anuente a padecer y que pueden repercutir en la calidad de vida de este. También, se expone el tratamiento farmacológico y lo divide en dos aristas: los estimulantes y los no estimulantes, tema de interés para la presente investigación.

En el año 2021 el Instituto Nacional de Salud Mental en los Estados Unidos <sup>28</sup> nombró su investigación “Trastorno de déficit de atención con hiperactividad en adultos: Lo que usted necesita saber” y su propósito fue brindar una guía para los adultos que sufren del trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Realizaron una revisión bibliográfica como metodología en cuanto al diagnóstico, síntomas, tratamiento asociado al trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Concluyeron que se incita a la población adulta a buscar ayuda profesional con base en los síntomas que presente o un posible diagnóstico de este trastorno. A su vez, se detalla un abordaje tanto farmacoterapéutico como psicoterapia.

Los temas tratados en esta investigación son importantes, dado a que se hace énfasis en la población de estudio, además denota una guía bien estructurada que puede ayudar al individuo a entender ciertos aspectos de la vida cotidiana que no comprende o bien dificultades que presenta diariamente. Detalla además los síntomas más comunes que permiten pensar en un diagnóstico como tal y a su vez menciona la terapia farmacológica, la relevancia de la psicoterapia y una red de apoyo.

La investigación realizada en el Reino Unido por Riglin et al. <sup>29</sup>, en el año 2022 con el título “Late-onset” ADHD symptoms in young adulthood: is this ADHD?”, cuyo objetivo fue investigar la naturaleza del TDAH de aparición tardía utilizando diferentes informantes, operacionalizaciones y medidas en una muestra de población longitudinal prospectiva que abarca desde la infancia hasta la edad adulta.

Se empleó una metodología en la cual se examinaron las asociaciones entre el TDAH de aparición tardía y los factores de riesgo del TDAH, las tareas cognitivas, los recursos infantiles y los factores de riesgo de depresión en una cohorte poblacional seguida hasta los 25 años. Teniendo como conclusiones que el TDAH de inicio tardío comparte características con el TDAH de inicio infantil cuando lo califican los padres, pero las diferencias en los autoinformes requieren investigación y que los recursos infantiles pueden retrasar la aparición del TDAH.

La relevancia de esta investigación radica en la diferenciación entre el TDAH de aparición tardía que se da en la adolescencia o edad adulta temprana con el TDAH de aparición infantil, en cuanto a síntomas y factores de riesgo presentes en el trastorno como tal, así como una predisposición a presentar depresión cuando se da un TDAH de aparición tardía.

La investigación “Insomnio en adultos con TDAH: comorbilidades y evolución clínica” realizada en el 2022 en España por Fadeuilhe Grau <sup>30</sup> cuya finalidad fue estudiar la gravedad clínica, la comorbilidad médica y psiquiátrica, y la evolución del TDAH en adultos con TDAH y trastorno de insomnio.

La metodología consistió en la revisión sistemática de tres estudios que evaluaban el insomnio en adultos con TDAH y lo que esto representa para esta población. Concluía que existe una presencia de comorbilidad médica y psiquiátrica, específicamente los trastornos de ansiedad, del ánimo, de consumo de sustancias y de personalidad, se han relacionado con una mayor probabilidad de presentar trastorno de insomnio en los pacientes adultos con TDAH.

Esta inspección es relevante, dado que muestra una importante comorbilidad presente en las personas con trastorno de déficit de atención e hiperactividad como lo es el insomnio y ejemplifica a través de distintas estadísticas la prevalencia de estos dos trastornos en la población adulta con TDAH, así como una predisposición a sufrir otro tipo de trastornos neuropsiquiátricos.

En Colombia, en el año 2022 Sepúlveda <sup>31</sup> investigó y tituló su trabajo “Consecuencias educativas del TDAH en estudiantes de una Universidad Pública de Colombia” cuyo objetivo de la investigación es un sujeto interactivo, motivado e intencional, quien asume una posición frente a las tareas que enfrenta.

Como metodología se tiene un enfoque cualitativo y siendo la investigación de carácter documental que es una técnica de la investigación cualitativa, donde se concluyó que existe una carencia de estudios del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad en Colombia y en universitarios, pues casi la totalidad de literatura que existe acerca de este tema se centra en edades tempranas del desarrollo y tienen origen en países diversos a Colombia. Además, se expone que se debe realizar más investigaciones en este campo debido a la gran importancia que tiene y las repercusiones que puede traer en el rendimiento académico.

Es significativo para la investigación que se realiza porque una de las áreas en donde se ve perjudicada la población adulta es la universitaria, lo cual es una afectación en la calidad de vida del individuo. Otro aspecto importante es visualizar el tratamiento farmacológico que se usa en América y como esta muestra una arista relevante sobre las repercusiones que el uso de anfetaminas y metilfenidato puede tener en la salud, dejando abierta la interrogante de los efectos a largo plazo.

Becker et al <sup>32</sup> en el año 2022 titularon su estudio “Cognitive enhancement: Effects of methylphenidate, modafinil, and caffeine on latent memory and resting state functional connectivity in healthy adults” y su respectivo objetivo fue utilizar datos de resonancia magnética funcional y en estado de reposo de un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de metilfenidato, modafinilo y cafeína en 48 adultos varones sanos.

Dicho estudio tuvo como metodología una revisión sistemática en la cual se incluyó a 48 participantes varones diestros y sanos y se utilizó un diseño de estudio intrasujeto, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con tres brazos en el que se probó un estimulante versus placebo. Teniendo por conclusiones que se refleja un efecto de mejora cognitiva en el nivel del sistema neuronal específico de la mejora de la memoria inducida por estimulantes. Igualmente se indica que se requieren más investigaciones para investigar los efectos compartidos inducidos por estimulantes en diferentes sistemas de neurotransmisores, como las catecolaminas (dopamina), que dan lugar a cambios de red neuronal a gran escala.

Por medio de dicho estudio se puede ver reflejado el efecto de fármacos estimulantes en la memoria y como estos contribuyen a la misma, siendo el metilfenidato uno de ellos, el cual como

se ha hablado anteriormente es utilizado para el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad, en donde uno de los síntomas es la falta de memoria a corto plazo.

Mientras tanto Fu et al <sup>33</sup> en el año 2022 en China tituló su estudio “The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review” y su propósito principal fue exponer el mecanismo, la eficacia clínica, la posología y las reacciones adversas de la atomoxetina.

Su metodología fue basada en una revisión bibliográfica sobre el mecanismo, la eficacia clínica, la posología y las reacciones adversas de la atomoxetina, siendo su principal conclusión que la atomoxetina es el primer fármaco no estimulante para tratar el TDAH, es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (NRI) selectivo y se une de forma muy selectiva al transportador de recaptación de norepinefrina de la membrana presináptica e inhibe la recaptación de norepinefrina, pero tiene baja afinidad con otros neurotransmisores. Por lo tanto, puede aumentar el nivel de norepinefrina en la hendidura sináptica y el nivel de dopamina en la corteza prefrontal, mejorar la memoria y la atención de los niños y mejorar significativamente los síntomas del TDAH en general.

Puntualmente detalla aspectos sobre la atomoxetina como tratamiento para los síntomas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad, como lo es el mecanismo de acción y la eficacia clínica que tiene en los pacientes, lo cual aporta una idea general de este medicamento y como este contribuye a la salud y calidad de vida de los pacientes.

Narzova et al <sup>34</sup> en el 2022 en Suecia tituló su investigación “Treatment of ADHD: Drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials”, cuyo objetivo fue proporcionar una descripción cuantitativa de los métodos farmacológicos y no farmacológicos existentes de tratamientos para el TDAH investigados en ensayos clínicos durante 1999-2021.

La metodología empleada fue una revisión analítica con una descripción cuantitativa de los métodos farmacológicos y no farmacológicos existentes de tratamientos para el TDAH investigados en ensayos clínicos durante 1999-2021 donde se evaluaron manualmente un total de 695 ensayos intervencionistas desde “clinical trial”. Y entre sus principales conclusiones están que el área del tratamiento del TDAH está adquiriendo una mayor complejidad con una gran variedad de opciones de tratamiento diferentes, como medicamentos, intervenciones de manejo del

comportamiento, terapias de entrenamiento cognitivo, intervenciones complementarias, dispositivos e intervenciones para la mente y el cuerpo. A su vez, que es importante investigar cómo las opciones de tratamiento disponibles y futuras, tanto las no farmacológicas como las farmacológicas impactan longitudinalmente la vida social y la carrera de la persona, ya que estas medidas de resultados a largo plazo son efectivamente una de las principales razones para tratar el TDAH en primer lugar.

El aporte que brinda este estudio realizado permite visualizar las distintas opciones farmacológicas que existen para tratar el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, donde los clasifica en no estimulantes, estimulantes, el uso de antidepresivos y antipsicóticos; así como las distintas terapias como la psicológica en el manejo del comportamiento, entrenamiento cognitivo y psicoeducación. También detalla métodos complementarios y alternativas como intervenciones suplementarias, dietéticas, de mente y cuerpo; a su vez el uso de dispositivos como por ejemplo de estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS).

Por otra parte, en Chile en el año 2023 Romero Lazo <sup>35</sup> encabezó su investigación “Destinos de la farmacologización del TDA/H infanto-juvenil en la Adulthood”, y su objetivo fundamental fue describir los destinos, en la adultez, de la farmacologización del TDAH infanto-juvenil a partir de relatos biográficos de sujetos que recibieron tratamiento farmacológico por TDA/H durante su infancia y/o adolescencia.

La metodología fue de carácter descriptivo comprensivo, la cual se inscribe en un paradigma cualitativo. Más específicamente, se tomó un enfoque biográfico, por el carácter temporal propio de la pregunta por los destinos de la farmacologización. Como conclusiones se tuvo que los entrevistados tenían una mayor dificultad en la aceptación social y educativa del padecimiento que el padecimiento como tal. Donde ahora los entrevistados que ya son adultos destacan la libertad que tienen de utilizar o no la medicación, lo cual no tuvo lugar en la infancia.

Es notable que esta investigación aporta un aspecto distinto a las demás investigaciones en las que se toma en cuenta la opinión de diez pacientes con respecto al trastorno y como lo vivieron

a edades tempranas y como es ahora en la etapa adulta, siendo esta una arista muy interesante de abordar y fundamentar.

Mientras Bieś et al.<sup>36</sup> en Suiza en el año 2023 titularon su trabajo “The Risk of Methylphenidate Pharmacotherapy for Adults with ADHD” y su respectivo objetivo fue revisar la literatura que describe los riesgos del tratamiento con metilfenidato para adultos con TDAH.

La metodología empleada fue con base en un análisis un total de diecinueve artículos: quince ensayos clínicos y cuatro informes de casos que presentaban efectos secundarios raros resultantes del tratamiento con metilfenidato, como accidente cerebrovascular isquémico reversible, infarto de miocardio y episodios psicóticos. Sus conclusiones fueron que el TDAH ejerce un impacto sustancial y duradero en las personas a lo largo de sus vidas, lo que subraya la importancia de identificar y abordar esta afección en los adultos. El manejo eficaz de los síntomas del TDAH en adultos puede mitigar los efectos perjudiciales del trastorno en diversos aspectos del funcionamiento diario y el bienestar mental. El metilfenidato ha surgido como una opción de tratamiento viable; sin embargo, es imperativo reconocer que su utilización conlleva riesgos y consideraciones potenciales.

Es importante tener conocimiento sobre las implicaciones que el uso de metilfenidato puede tener a largo plazo en la salud y como este debe ser indicado por el profesional en el área de psiquiatría. Por otra parte, es que el uso de este fármaco representa un beneficio para los pacientes que padecen esta condición, mejorando su funcionamiento durante el día y una mejor salud mental.

En el 2023 Kowalczyk et al.<sup>37</sup> en los Estados Unidos nombraron su investigación “Single-dose effects of methylphenidate and atomoxetine on functional connectivity during an n-back task in boys with ADHD” y el propósito de su investigación fue probar los efectos del metilfenidato y la atomoxetina sobre la conectividad funcional durante la memoria de trabajo en niños con TDAH.

La metodología aplicada fue un estudio donde se probó los efectos comparativos de metilfenidato y atomoxetina en la conectividad funcional durante la tarea n-back en 19 niños con

TDAH no medicados (10-15 años) en comparación con placebo, y evaluamos los posibles efectos de normalización de disfunciones cerebrales bajo placebo en relación con 20 niños neurotípicos de la misma edad. Los pacientes fueron explorados en un diseño aleatorio, doble ciego y cruzado bajo dosis únicas de metilfenidato, atomoxetina y placebo. Los controles fueron explorados una vez, sin medicación. La principal conclusión del estudio mostró efectos moduladores compartidos de metilfenidato y atomoxetina en la conectividad parieto-insular, pero efectos exclusivos de metilfenidato en aumentos de conectividad en redes fronto-temporo-parietal y fronto-estriado-talámicas en el TDAH.

Este estudio es relevante para la presente investigación, dado que muestra un análisis más a profundidad del funcionamiento del metilfenidato y la atomoxetina comparándolos uno al otro mediante una resonancia magnética que examinaba la conectividad funcional de los participantes, mientras desarrollaban una tarea específica y con ello evaluar la memoria de trabajo que es una de las más afectadas en los que padecen el trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

### **1.5.3 Antecedentes Nacionales**

Como parte de los antecedentes nacionales solo se expusieron un total de diez antecedentes, debido a la poca información encontrada o bien que la información que se encontró era de hace varios años y no estaba actualizada, se tomaron en cuenta investigaciones del año 2019 en adelante.

En el año 2019 Villalobos <sup>38</sup> nombró su investigación “Trastorno por déficit de atención” y su motivo principal fue puntualizar la etiología, diagnóstico, diagnósticos diferenciales, evolución y pronóstico y tratamiento en el TDAH.

Su metodología fue por medio de una revisión bibliográfica en donde lo distribuyó por distintas temáticas como la etiología, diagnóstico, diagnósticos diferenciales, evolución y pronóstico y tratamiento en el TDAH. Sus principales conclusiones fueron el trastorno por déficit atencional/hiperactividad afecta de forma importante, tanto a los niños como a los adultos. Lamentablemente tiene un difícil diagnóstico, no se cuenta con una prueba de laboratorio ni de

imagen para su confirmación. Se debe dar un tratamiento integral, lo cual es importante para mantener un adecuado desarrollo emocional y educativo.

Es importante que se investigue en el país acerca del trastorno de déficit de atención e hiperactividad, los puntos destacables es que se detalla la etiología del trastorno como tal y la importancia de un diagnóstico verídico para no tender a confundirlo con otras, por eso se puntualizó que existe un diagnóstico diferencial. Además, es importante para la presente investigación dado que menciona las terapias farmacológicas que se utilizan en el país.

Otra investigación realizada en el año 2019 por Alpízar Velásquez <sup>39</sup> titulada “Desregulación emocional en población con TDAH; una aproximación teórica”, el objetivo planteado fue realizar una aproximación teórica descriptiva desde diferentes autores sobre la desregulación emocional presente en la población con TDAH.

La metodología empleada consistió en una revisión bibliográfica con respaldo científico, donde se indagó en libros de autores reconocidos, artículos de revistas científicas de acceso directo y por inscripción, recursos audiovisuales como conferencias virtuales, webinars y podcast. Sus conclusiones fueron que hay un auge en el estudio y el análisis de este tema en la comunidad científica en las últimas décadas, que validan la importancia del conocimiento y del abordaje de la desregulación emocional en esta población, pues brinda elementos clínicos que facilitan el diagnóstico diferencial y la identificación de comorbilidades que este trastorno podría presentar. Finalmente, la desregulación emocional, junto con la intención, la hiperactividad y la impulsividad constituyen parte de los síntomas que deben considerarse en el tratamiento multimodal del TDAH.

Es importante para esta investigación, dado que trata uno de los síntomas o comorbilidades como lo es la desregulación emocional que afecta directamente en la calidad de vida de los pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad y lo que conlleva el proceso de regulación que realiza un individuo a partir de una emoción que le puede generar conflicto o sobrexaltación y a partir de ahí resolver y manejarlo.

Bolaños et al <sup>40</sup> en el 2019 tituló su trabajo “Un cuarto de siglo de investigación genética en los trastornos neuropsiquiátricos en Costa Rica” cuyo objetivo fue indagar sobre los principales resultados genómicos que se han obtenido para los trastornos psiquiátricos estudiados en Costa Rica, siendo la metodología una revisión bibliográfica y estadística sobre los principales resultados genómicos que se han obtenido para los trastornos psiquiátricos estudiados en Costa Rica. Y su principal conclusión radica en que es importante enfatizar que estudios genéticos en un país latinoamericano como Costa Rica tienen el valor de aportar información acerca de poblaciones que usualmente no han sido incluidas en los estudios de enfermedades complejas.

El contexto que se utiliza es importante dado que menciona datos estadísticos de las diferentes patologías neuropsiquiátricas, siendo una de ellas el trastorno de déficit de atención e hiperactividad y estos estudios fueron basados en términos de genética en donde se expone una predisposición genética y fenotípica a presentar una u otra enfermedad neuropsiquiátrica.

También en el año 2019 Chinchilla & Duran <sup>41</sup> desarrollaron una investigación titulada “Efectos fetales y posnatales del tabaquismo durante el embarazo” cuyo objetivo fue discutir la evidencia actual sobre los efectos a corto y largo plazo en la salud de los neonatos, el tabaquismo materno durante el embarazo y la lactancia, así como los posibles mecanismos subyacentes.

La metodología usada se basó en una revisión bibliográfica respecto a la evidencia actual sobre los efectos a corto y largo plazo en la salud de los neonatos, el tabaquismo materno durante el embarazo y la lactancia, así como los posibles mecanismos subyacentes. Y como principales conclusiones se tuvieron que el tabaquismo materno durante el embarazo provoca efectos deletéreos para el producto, tanto a nivel prenatal como posnatal. Algunos de estos efectos se observan a corto plazo, sin embargo, algunos se presentan incluso años después del nacimiento, además, provoca alteraciones en diversos genes, de ahí la importancia de suspender el tabaquismo materno antes del embarazo.

Es destacable este estudio realizado dado que muestra un aspecto importante sobre una posible causa del trastorno de déficit de atención e hiperactividad, el cual es el tabaquismo durante el embarazo; puede que no sea un factor tan determinante, pero es importante de mencionar.

En el año 2021 Tavera Jaramillo <sup>42</sup> llamó su investigación “Revisión bibliográfica del tratamiento multimodal en escolares diagnosticados con el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad en América Latina” , cuyo objetivo fue argumentar el tratamiento multimodal en América Latina en escolares diagnosticados con TDAH en función de un plan de intervención multimodal.

Su metodología fue una revisión bibliográfica con un enfoque cualitativo. Sus conclusiones fueron que Costa Rica parece estar dentro de la media según el DSM-V, sin embargo, se necesitan nuevas investigaciones para actualizar este dato. Existe una alta prevalencia del TDAH lo cual es un problema de salud pública, el cual se debe al mal manejo por parte del sector de salud que no brinda la atención necesaria ante este diagnóstico y es subestimado, así como a la necesidad económica de los ciudadanos, el área geográfica en el que viven, los genes, entre otros factores de riesgo determinantes.

Es de suma importancia para la presente investigación dado que detalla como desde edades tempranas los pacientes suelen vivir con comorbilidades que le afectan el desarrollo de tareas, específicamente funciones ejecutivas, y al igual que otras investigaciones en el área se expone la prevalencia a padecer otros trastornos como lo es el trastorno de ansiedad y el trastorno depresivo; lo cual puede prolongarse hasta la edad adulta.

Rodríguez & Marcano <sup>43</sup> en el 2021 nombraron su investigación “Calidad de vida en adultos jóvenes con TDAH diagnosticados en la adultez: revisión sistemática” y como propósito se tuvo describir los estudios actuales sobre calidad de vida en adultos jóvenes con TDAH diagnosticados por primera vez en la adultez o que no recibieron ningún tipo de tratamiento para dicho trastorno.

Como metodología realizaron una metátesis en investigaciones que reportan evidencias teóricas, metodológicas y concluyentes sobre el objeto de estudio, siguiendo recomendaciones de la red Cochrane y la declaración PRISMA. La conclusión a la que llegaron fue puntualizar que la calidad de vida de los adultos con TDAH se ve fuertemente afectada cuando presentan comorbilidades, cuando hay alteraciones de las funciones ejecutivas y, en definitiva, cuando no han recibido tratamiento alguno.

Es relevante para la presente investigación dado que es un pilar de que existe un precedente de que la calidad de vida de los pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad se ve afectada en comorbilidades asociadas, alteraciones en funciones ejecutivas y además que en ciertos casos se requiere tratamiento farmacológico y los pacientes no lo utilizan debido a que no están diagnosticados.

En el año 2021 Shapiro Sánchez <sup>44</sup> nombró su investigación “Generalidades del trastorno por déficit atencional con hiperactividad e impulsividad (TDAH) desde el punto de vista del desarrollo de la vida” y su objetivo principal fue detallar las generalidades del trastorno por déficit atencional con hiperactividad e impulsividad (TDAH) desde el punto de vista del desarrollo de la vida.

Se empleó una metodología de revisión bibliográfica con estadísticas actuales sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y su conclusión fue que se debe tomar el trastorno por déficit atencional con hiperactividad desde una perspectiva evolutiva, y a lo largo del desarrollo de la vida, con el fin de que se brinde una mejor calidad de vida y prevenir las consecuencias negativas que pueden presentarse si no se detectan y se brinda el tratamiento adecuado.

Se destacan dichos estudios porque explica cómo en la evolución del TDAH desde la niñez hasta la adultez, los síntomas de hiperactividad se disminuyen progresivamente con la edad, pero, en cambio, la impulsividad la inatención, así como el deterioro funcional persisten en la edad adulta. En esta última mencionada las comorbilidades con alta prevalencia son trastornos de ansiedad, trastornos depresivos y trastornos por uso de sustancias.

Portuguez & Ruiz<sup>45</sup> en el 2022 denominaron su investigación con el título “Incidencia Social en la Autorregulación Emocional de niños (as) que presentan el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) pertenecientes a la Escuela de Excelencia San Bosco en el año 2019” y el propósito principal fue analizar la autorregulación emocional de niños (as) que presentan el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad, pertenecientes a la Escuela de Excelencia San Bosco en el año 2019.

Emplearon una metodología usando el paradigma naturalista y el enfoque utilizado fue el cualitativo, debido a que sus perspectivas se ajustaron a lo desarrollado. Las conclusiones fueron destacar que existen patrones de pensamiento y de comportamiento; los cuales reflejan una tendencia en la mayoría de las participantes, como lo es: mantener una predisposición negativa a los cambios emocionales, cierta confusión con las estrategias a utilizar para autorregularse y formas de pensamiento despreciativo hacia las emociones negativas (la cólera o el enfado).

Es relevante para esta investigación porque el ámbito emocional suele ser uno de los aspectos que se ven más afectados en los pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad, perjudicando su calidad de vida y el área social del individuo.

Por otro lado, Chaves et al<sup>46</sup> en el 2022 titularon su investigación “Trastorno de déficit atencional e hiperactividad: implicaciones para el género femenino en relación con sospecha diagnóstica, diagnóstico y terapéutica” siendo su objetivo conocer las variables que, en la actualidad, influyen en el género femenino al momento de abordar el diagnóstico de TDAH, desde la sospecha clínica, hasta su tratamiento; reconociendo que esto ha aportado a la disparidad entre géneros reportada en el TDAH.

Utilizaron una metodología de revisión bibliográfica en bases de datos libres, como PubMed y ResearchGate; así como en el Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica. (Clinical Key, UpToDate, ScienceDirect, MedLine). Con su principal conclusión detallando las consecuencias de un diagnóstico tardío o nulo, así como un mal tratamiento de la patología una vez diagnosticada, implican consecuencias importantes a nivel de

salud pública, así como un impacto económico en la sociedad y para los individuos y sus familias, asociado a las comorbilidades que son consecuencia del TDAH.

El aporte es significativo dado que se detalla la carencia en un correcto diagnóstico tiene repercusiones en los pacientes que no se diagnostican a tiempo, como por ejemplo en mujeres que cuesta más llegar a un diagnóstico es por ende que se presentan mayores comorbilidades y afectaciones en la calidad de vida, tema fundamental para la presente investigación.

A su vez, en el año 2022 Gómez Herrera <sup>47</sup> denominó su investigación bajo el título “Aspectos epidemiológicos de los desórdenes por déficit atencional e hiperactividad en Costa Rica, 1990 – 2019” y su objetivo principal fue determinar los aspectos epidemiológicos de los desórdenes por déficit atencional e hiperactividad en Costa Rica en los años 1990 – 2019.

Utilizó una metodología con un enfoque de tipo cuantitativo y el tipo de estudio es de tipo descriptivo, teniendo como conclusiones que existen datos que muestran que el grupo etario <70 años manejan tasas altas en el padecimiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en comparación de otros grupos etarios, sin embargo, se hace mención en la literatura que las necesidades de los adultos mayores con este trastorno son ignoradas y no hay suficientes investigaciones al respecto. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad en el periodo de 1990 al 2019 no ha presentado variaciones significativas en sus cifras y ha mantenido un comportamiento estable en el país.

El aporte es significativo para esta investigación porque muestra la incidencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en el país por grupos de edad, y como este se ha manejado a lo largo de 30 años de estudio con cifras constantes y sin unas variaciones significativas. Además, se denota que este trastorno maneja una alta incidencia y prevalencia dentro de la población costarricense.

## CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

## **2.1 Conceptos y generalidades del Trastorno de Déficit de Atención con o sin Hiperactividad**

### **2.1.1 Diagnóstico**

Drechsler et al.<sup>48</sup> definen el trastorno de déficit de atención e hiperactividad en que es un trastorno del neurodesarrollo y su clasificación diagnóstica se basa en la observación de síntomas conductuales. El TDAH según el DSM-5 sigue siendo un diagnóstico de exclusión y no debe diagnosticarse si los síntomas conductuales pueden explicarse mejor por otros trastornos mentales. Sin embargo, la comorbilidad con otros trastornos mentales es común.

Mientras Raaj et al.<sup>49</sup> lo define como una afección común del desarrollo neurológico, cuyas características clínicas incluyen hiperactividad persistente, falta de atención e impulsividad, lo que resulta en importantes deterioros psicosociales y de otro tipo. históricamente, el TDAH se diagnosticó y trató por primera vez durante la niñez; sin embargo, estudios recientes reconocen que los síntomas centrales persisten hasta la edad adulta en una proporción significativa de personas. El respectivo diagnóstico está reconocido por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

A su vez Custodio et al.<sup>50</sup> describe el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) como un trastorno heterogéneo neurodesarrollado caracterizado por déficits cognitivos, como la incapacidad para mantener la atención, o alteraciones de comportamiento, incluida la incapacidad para regular la conducta motora e impulsiva, formando los síntomas principales de falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Donde hoy, el TDAH se reconoce como un trastorno más dimensional que categórico.

Por su parte Williams et al.<sup>51</sup> estipula que el TDAH es un trastorno neurológico y del neurodesarrollo que comienza en la infancia y se caracteriza por patrones persistentes de falta de atención, impulsividad, inquietud e hiperactividad, el cual está bien reconocido en la población

pediátrica y este se describió por primera vez como un diagnóstico clínico en la década de 1930, pero el enfoque se ha desplazado hacia el reconocimiento y tratamiento del trastorno en adultos.

También Posner et al.<sup>52</sup> lo puntualiza como una condición del desarrollo neurológico a lo largo de la vida con criterios específicos para niños y adultos, un cambio reflejado en su contraparte. La Clasificación Internacional de Enfermedades indica a su vez desde una perspectiva de investigación, la formulación diagnóstica del TDAH puede considerarse parte de una hipótesis de trabajo más amplia sobre la naturaleza y estructura del trastorno en la cual se compara con evidencia empírica para que represente una aproximación cada vez más precisa de la realidad nosológica, tal como se refleja en los hallazgos de investigación establecidos.

Por otra parte, Faraone & Larsson<sup>53</sup> describen el trastorno por déficit de atención con hiperactividad como una afección que comienza en la niñez y que presenta síntomas perjudiciales de falta de atención, impulsividad e hiperactividad, lo cual ocurre en aproximadamente en el 5% de los niños con poca variación geográfica o intercultural en la prevalencia y, a menudo, coexiste con otras afecciones, incluidos trastornos del estado de ánimo, ansiedad, conducta, aprendizaje y uso de sustancias.

Molinari et al.<sup>54</sup> indica que el trastorno por déficit de atención e hiperactividad es un trastorno crónico, del neurodesarrollo con una prevalencia de 5,29% en la población pediátrica y las manifestaciones clínicas incluyen síntomas de hiperactividad, impulsividad y desatención que conducen a un deterioro funcional en el desarrollo social, familiar y escolar.

De modo similar, Boesen et al.<sup>55</sup> indican que el TDAH es un diagnóstico psiquiátrico caracterizado por dificultades de concentración, hiperactividad y comportamiento impulsivo que a menudo afecta la vida social, la capacidad para desempeñarse bien en el trabajo y mantener relaciones personales. Donde cada vez más adultos son diagnosticados con TDAH y requieren de tratamiento farmacológico.

Después Cortese et al. <sup>56</sup> especifica que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es el trastorno del desarrollo neurológico más común y los síntomas perjudiciales del TDAH persisten en la edad adulta hasta en un 60-70 % de los casos.

Finalmente, el DSM-5 <sup>57</sup> define el trastorno por déficit de atención e hiperactividad como un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad e impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, que se caracteriza por la inatención o la hiperactividad e impulsividad.

Se reconoce que el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se trata de un trastorno del neurodesarrollo de carácter heterogéneo, en el cual los principales síntomas o criterios que presentan los individuos son la inatención, la hiperactividad e impulsividad. El enfoque que se le ha dado hasta el momento es con base en el diagnóstico en niños, en gran parte. Sin embargo, en la última versión del DSM- 5 en el año 2014 los criterios de diagnóstico del TDAH se han adaptado para describir mejor los síntomas típicos, incluso en la edad adulta en donde el contenido en sí no cambia, pero en las etapas de la adolescencia y adulta mayores de diecisiete años se estipula que sólo se necesitan cinco síntomas, en lugar seis como se dictaba anteriormente, de cada grupo de criterios que son la hiperactividad, la inatención e impulsividad; ahora incluso se puede especificar el grado de los síntomas<sup>58</sup>.

### **2.1.2 Criterios Diagnósticos**

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad se diagnostica con base en el DSM-5 <sup>57</sup> de la Asociación Americana de Psiquiatría, se toma en cuenta la inatención por una parte y la hiperactividad e impulsividad como otra. Los síntomas no son sólo una manifestación del comportamiento de oposición, desafío, hostilidad o fracaso en la comprensión de tareas o instrucciones. Para adolescentes mayores y adultos a partir de los diecisiete años, se requiere un mínimo de cinco síntomas.

A - Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad e impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo, que se caracteriza, ya sea por la inatención y/o hiperactividad e impulsividad.

**1. Inatención:** Seis o más de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos seis meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas o laborales.

a. Con frecuencia falla en prestar la debida atención a detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades. En donde suelen pasar por alto las cosas o se pierden detalles, y el trabajo no se lleva a cabo con precisión.

b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas. Se muestra que se tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o la lectura prolongada.

c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente. El individuo parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente, a esto se le conoce como disociación.

d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales. El individuo inicia una acción o tarea, pero luego pierde el enfoque y no acaba con lo que estaba realizando.

e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades. Se tiene dificultad para gestionar tareas secuenciales, dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden, descuido y desorganización en el trabajo, mala gestión del tiempo no cumple los plazos, se relaciona directamente con la procrastinación.

f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido. Se evitan tareas que resultan aburridas o que le disgustan.

g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades.

h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos.

i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas.

**2. Hiperactividad e impulsividad:** Seis o más de los siguientes síntomas se han mantenido durante, al menos, seis meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente a las actividades sociales y académicas o laborales.

a. Con frecuencia juguetea con o golpea las manos o los pies o se retuerce en el asiento. A lo cual se le puede denotar como hiperquinesia.

b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado. Es frecuente que el individuo se levante en la clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, o en otras situaciones que requieren mantenerse en su lugar.

c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. En adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.

d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.

e. Con frecuencia está "ocupado," actuando como si "lo impulsara un motor". Incapacidad de estar quieto o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado, donde los demás lo ven como inquieto.

f. Con frecuencia habla excesivamente.

g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta. Responde lo primero que se le viene a la mente.

h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno. Alto grado de impaciencia.

i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros. Interrumpe a los demás cuando hablan.

B. Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.

C. Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos

D. Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de estos.

E. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental, como por ejemplo trastorno

del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo, trastorno de la personalidad, intoxicación o abstinencia de sustancias.

Especificar si:

En remisión parcial: Cuando previamente se cumplían todos los criterios, no todos los criterios se han cumplido durante los últimos 6 meses, y los síntomas siguen deteriorando el funcionamiento social, académico o laboral.

Especificar la gravedad actual:

- Leve: Pocos o ningún síntoma están presentes más que los necesarios para el diagnóstico, y los síntomas sólo producen deterioro mínimo del funcionamiento social o laboral.
- Moderado: Síntomas o deterioros funcionales presentes entre "leve" y "grave".
- Grave: Presencia de muchos síntomas aparte de los necesarios para el diagnóstico o de varios síntomas particularmente graves, o los síntomas producen deterioro notable del funcionamiento social o laboral.

### **2.1.3 Síntomas**

Si bien se describió anteriormente, los síntomas generales del trastorno por déficit de atención e hiperactividad son la inatención, la hiperactividad e impulsividad, estos suelen manifestarse de distintas maneras en cada uno de esos puntos y criterios, lo cual difiere entre la niñez, la adolescencia y la adultez. Siendo en este último donde se hará mayor énfasis.

El TDAH también afecta a los adultos, lo que puede hacerse evidente a medida que envejecen, afectando su desempeño en la vida diaria, las manifestaciones o síntomas más comunes en esta población según Custodio et al.<sup>50</sup> están complicaciones y fracaso para destacarse en la académico o en el trabajo, desafíos o fracaso en formar relaciones interpersonales, así como una prevalencia a tener accidentes o lesiones periódicas, también problemas con el consumo y abuso de sustancias, y finalmente problemas de salud mental general.

Los adultos suelen presentar dificultades para organizarse, planificar y tomar decisiones impulsivas que resultan en empleos y relaciones inestables, en cuanto a la atención refleja con síntomas que surgen de la desregulación emocional, fluctuaciones emocionales y baja tolerancia a la frustración, así como incapacidad para comprender las señales sociales y a su falta de decoro. También, se tienen síntomas o características positivas como es la creatividad, hiperenfoco en tareas de interés, desarrollo de estrategias de afrontamiento para superar sus déficits mediante el seguimiento de listas de tareas pendientes y la activación de alarmas <sup>51</sup>.

En la edad adulta, la hiperactividad tiende a disminuir y los síntomas de falta de atención se vuelven predominantes, detalla Minó <sup>59</sup>. Además, puntualiza que, para un adulto con TDAH, el problema es la incapacidad de permanecer quieto y relajado cuando no tiene nada que hacer, es un estado de inquietud crónica, percibido como una necesidad continua de llenar el tiempo. Y que en la población adulta mayor puede haber un aumento en los síntomas de ansiedad y de ánimo, problemas de salud general, conflictos, divorcios, una sensación de soledad.

Oliveira <sup>60</sup> describe que las personas con TDAH tienen problemas significativos de desatención, capacidad disminuida para inhibir sus acciones, dificultad para resistir las distracciones, control emocional deficiente y, a menudo, poca autorregulación o autodisciplina. La gestión de las responsabilidades diarias, las demandas de la vida adulta y las consecuencias de los síntomas presentados son ampliamente difundidas y graves, debido al enfrentarlos diariamente.

Mendonça da Silva et al. <sup>61</sup> detalla que muchos de los síntomas de desatención en adultos con TDAH también se clasifican como déficits en la función ejecutiva, como la memoria de trabajo, el cambio de tareas, el autocontrol, la iniciación y la autoinhibición. Principalmente se manifiestan problemas para mantenerse enfocados en una tarea, especialmente por largos períodos, tienen dificultades en la organización de actividades, la priorización de tareas, el seguimiento y la conclusión de tareas, el olvido y la gestión del tiempo.

Algo semejante ocurre con lo expuesto por Gil Cavanillas <sup>62</sup> en donde indica que los síntomas pueden variar con la edad, tanto entre ellos como en su intensidad, pero aun así, los más comunes

son problemas de concentración, falta de memoria, tanto a corto plazo como largo plazo, falta de habilidades sociales, dificultad en organización, planificación y realización de tareas, carencia de autodisciplina, inquietud interior, depresión y baja autoestima, poca resistencia a la frustración, complicaciones a la hora de la administración del tiempo y en esfuerzo mental.

A su vez Calero Hervada <sup>63</sup> señala que los adultos presentan mayores niveles de inatención e impulsividad a diferencia de la hiperactividad, además de otras características como insomnio o labilidad emocional, siendo las consecuencias con mayor incidencia con el ámbito laboral y el económico. Quispe & Montero <sup>64</sup> apuntaron que la procrastinación, siendo esta la tendencia a posponer la realización de una tarea o asignación añadido a un mal manejo del tiempo y fallas en autorregulación, está entre los síntomas del TDAH, específicamente en la falta de atención, mas no con la hiperactividad e impulsividad.

**Figura 1. Principales Síntomas del TDAH en Adultos**



**Fuente: Elaboración propia con base a la información recopilada creado con BioRender**

#### 2.1.4 Funciones Ejecutivas

García <sup>65</sup> señala que las funciones ejecutivas en las que los adultos con TDAH cuentan con más dificultades son, en la respuesta de inhibición, la flexibilidad cognitiva, la capacidad de planificación, la fluidez verbal y la memoria de trabajo.

Primeramente, está la respuesta de inhibición, la cual consiste en la capacidad para controlar las respuestas hacia estímulos externos o internos que aparecen durante la consecución de una tarea, bloqueando de forma negativa sobre la acción. El individuo para controlar estos estímulos requiere de autocontrol, para tener la capacidad de detener las respuestas motoras o emocionales inmediatas hacia el estímulo propiamente <sup>65</sup>. Por su parte Aydmune et al. <sup>66</sup> detalla que las taxonomías suelen distinguir tres procesos implicados que son la inhibición perceptual, que refiere a la habilidad para resistir la interferencia de estímulos irrelevantes en el ambiente; la inhibición cognitiva, que implica la capacidad para suprimir representaciones irrelevantes; y la inhibición de la respuesta, que permite frenar conductas motoras prepotentes e inapropiadas para el contexto y los objetivos en curso.

Seguidamente está la flexibilidad cognitiva, que se define como la capacidad para cambiar de manera flexible entre diferentes acciones mentales o pensamientos como pueden ser la atención para solventar problemas, la creación de nuevas estrategias cognitivas y omitir tendencias hacia la insistencia. <sup>65</sup> Mientras Milla & Gatica <sup>67</sup> indican que tradicionalmente la flexibilidad cognitiva ha sido observada como una función ejecutiva necesaria para operar en ambientes con escasa estructura en los que fuentes de información cambiantes van modificando la naturaleza de la tarea, a su vez mencionan que otros autores lo plantean como una habilidad que permite la alternancia entre diferentes criterios de respuesta, necesarios para resolver demandas cambiantes dentro de una tarea específica. Y también refieren que la flexibilidad cognitiva es la habilidad para adaptar las decisiones de actuación de un individuo al contexto ambiental en el que se encuentra.

Luego está la capacidad de planificación, que es la aptitud para realizar estimaciones cognitivas, originar estrategias, fundar una serie de pasos y/o elementos necesarios para llevar a cabo una acción, tarea o la resolución de un problema <sup>65</sup>. La planificación según Carbajo Vélez <sup>68</sup>

es la capacidad para identificar y organizar los pasos para llevar a cabo una acción o meta, a su vez señala que hay estudios donde se muestra que los individuos con TDAH tienen dificultades en la planificación; así como también un limitado sentido del tiempo, no son conscientes de las consecuencias de las propias acciones, y son incapaces de desistir a recompensas inmediatas o retrasar su consecución.

La fluidez verbal se define como la capacidad para retener respuestas adecuadas hacia un estímulo o impulso determinado, en donde se ven implicados procesos cognitivos para desarrollar una tarea, los cuales pueden dividirse en:

- Conocimiento del vocabulario utilizado
- Velocidad de procesamiento
- Memoria semántica
- Inhibición
- Atención sostenida<sup>65</sup>.

Además, Velasco et al.<sup>69</sup> indica que la fluidez verbal involucra a la fluidez verbal semántica y a la fonémica. A su vez la fluidez verbal tiene que ver con la capacidad para crear, producir, expresar, relacionar palabras y conocer su significado. Específicamente la fluidez verbal semántica se involucra en tareas que exigen un procesamiento semántico, como el requerido durante el proceso de comprensión y la escritura narrativa, depende de la memoria y del conocimiento semántico; la fluidez verbal fonémica es una habilidad subyacente a tareas de decodificación y codificación, se basa en producir palabras que inician con un preciso fonema vocálico o consonántico necesitando una organización eficiente de la función verbal y de autocontrol e inhibición de respuestas en el momento óptimo.

Finalmente, se halla la memoria de trabajo, que es la que posibilita el analizar y tomar decisiones ante situaciones diferentes utilizando nuestra memoria a largo plazo, y evitando que se den respuestas impulsivas y fuera de lugar. Puede manifestarse en síntomas comunes como dudas y delegar en otras personas para la toma de decisiones<sup>65</sup>. Así mismo Milla & Gatica<sup>67</sup> definen la memoria de trabajo como un concepto empleado para referirse al proceso de almacenamiento temporal de información sensorial necesaria para la realización de tareas cognitivas complejas.

Dicha memoria se divide en dos subtipos: en memoria de trabajo verbal, encargada de manipular la información basada en el lenguaje, y la memoria de trabajo visoespacial, encargada de crear y manipular imágenes.

Bouchacourt & Buschman <sup>70</sup> especifican que es importante la memoria de trabajo dado que tiene la capacidad de retener información en la mente, asimismo actúa como un espacio de trabajo en el que se puede guardar, manipular y luego utilizar la información para guiar el comportamiento. Con ello desempeña un papel fundamental en la cognición, desvinculando la conducta del mundo sensorial inmediato. También detallan que la memoria de trabajo tiene dos características conductuales definitorias, en primer lugar, es muy flexible: uno puede tener cualquier cosa en mente y hacerlo desde la primera experiencia; lo cual proporciona a la cognición su versatilidad, permitiéndonos pensar y aprender sobre cualquier cosa. Luego está la segunda característica que a su vez tiene una capacidad muy limitada **que, aunque uno puede tener cualquier cosa en mente, sólo puede tener unas pocas a la misma vez.**

## **2.2 Tipos de TDAH**

Mayo Clinic <sup>71</sup> expone que existen tres subtipos de TDAH que son la falta de atención predominante, donde la mayoría de los síntomas corresponden a la falta de atención. Otro llamado en conducta hiperactiva e impulsiva predominante siendo la mayoría de los síntomas la hiperactividad e impulsividad. Y, por último, está el combinado que consiste en una mezcla de síntomas de falta de atención y síntomas de hiperactividad e impulsividad.

Según los tipos de síntomas, pueden verse tres tipos o presentaciones de TDAH, esto conforme a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos <sup>72</sup>, entre los cuales está una presentación combinada si se presentaron suficientes síntomas de ambos criterios, los de falta de atención y los de hiperactividad e impulsividad, durante los últimos seis meses. Luego está la presentación en la que predomina la falta de atención, si se presentaron suficientes síntomas de falta de atención, pero no de hiperactividad e impulsividad, durante los últimos seis meses. Y, por último, la presentación en la que predomina la hiperactividad e impulsividad en donde sí se presentaron suficientes síntomas de hiperactividad e impulsividad,

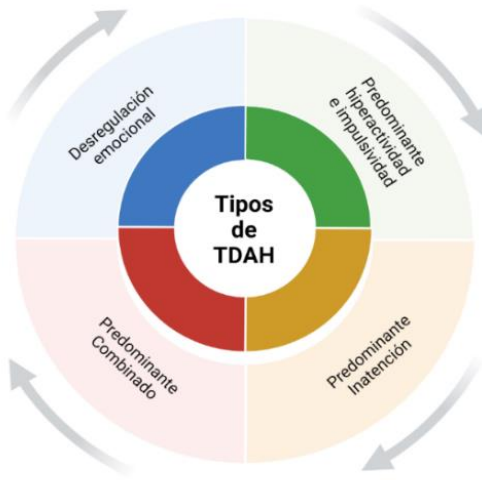
pero no de falta de atención, durante los últimos seis meses. Se indica que los síntomas pueden cambiar con el paso del tiempo, la presentación también puede cambiar con el tiempo.

Herrera Camarillo <sup>73</sup> en una entrevista realizada a la Dra. Ximena González, indica que no todas las personas diagnosticadas con TDAH tienen las mismas características y que actualmente, se han definido tres tipos, uno con hiperactividad en el cual las personas con estos rasgos tienen mucha energía, se mueven constantemente y les cuesta trabajo estar quietos y controlar sus impulsos. Luego está el tipo con inatención en las que suelen ser personas distraídas, usualmente pierden cosas y pueden parecer tímidos. Finalmente está el combinado, en el cual pueden ser personas impulsivas o hiperactivas y a la vez distraídas.

A su vez, mediante un estudio de redes convulsionales Álvarez Tavera <sup>74</sup> detalla que en estas redes se diferencian entre dos tipos de TDAH, el tipo uno es el inatento y el tipo dos el combinado. Puntualizando los siguientes conceptos donde existen verdaderos tipo uno que son los pacientes que la red clasifica como TDAH tipo uno y realmente padecen este tipo de TDAH. Luego están los verdaderos tipo dos que son los pacientes que la red clasifica como TDAH tipo dos y realmente padecen este tipo de TDAH. También están los falsos tipo en donde los pacientes que la red clasifica como TDAH tipo uno, pero en realidad padecen TDAH tipo dos.

Por su parte, el DSM- 5 <sup>57</sup> detalla los tipos de TDAH de la siguiente manera, una en la cual se da una presentación combinada donde si se cumplen el criterio de inatención y el criterio de hiperactividad e impulsividad durante un período de seis meses. Seguidamente expone una presentación predominante con falta de atención, donde se cumple el criterio de inatención, pero no con el criterio de hiperactividad e impulsividad, en un tiempo de seis meses. Y por último expone que existe una presentación predominante de hiperactividad e impulsividad, donde se cumple el criterio de impulsividad e hiperactividad; pero no el criterio de inatención, esto en los últimos seis meses.

**Figura 2. Tipos de TDAH**



**Fuente: Elaboración propia con base a la información recopilada creado con BioRender**

## **2.3 Comorbilidades**

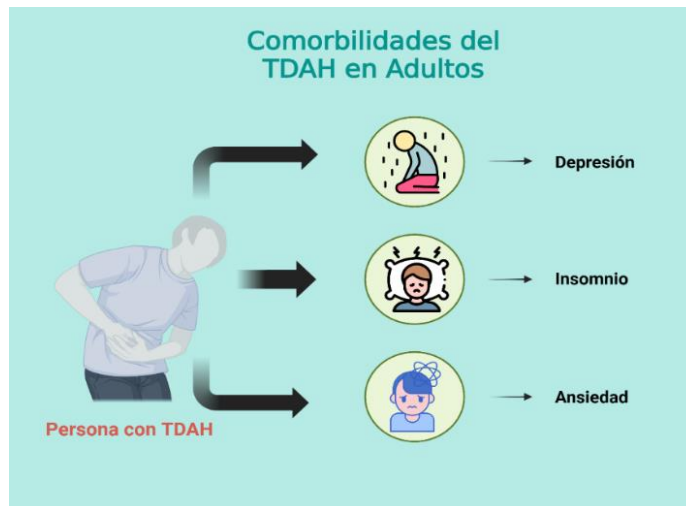
### **2.3.1 Contextualización**

El Instituto Nacional sobre el abuso de drogas de los Estados Unidos <sup>75</sup> define como comorbilidad, o también llamada morbilidad asociada, como un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Estos pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro. Tiene implicaciones en donde hay una interacción entre las dos enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas.

Por su parte, Saavedra Idrogo <sup>76</sup> explica que como tal la descripción se refiere a una enfermedad asociada, siendo esta la presencia de dos o más enfermedades o trastornos que ocurren en la misma persona a la vez o uno después del otro. También Nafria <sup>77</sup> lo expone como la presencia de enfermedades coexistentes o adicionales en relación con el diagnóstico inicial. También se le conoce como morbilidad asociada y no existe un método aceptado para medir este valor.

Brown. & Thorsteinsson <sup>78</sup> indican que la comorbilidad se refiere a cualquier entidad clínica distinta que coexiste u ocurre durante el curso clínico de otra enfermedad. Es decir, se da una coexistencia de dos o más enfermedades, trastornos distintos en un solo individuo. Que tiene como resultado que algunos trastornos tienden a ocurrir juntos con más frecuencia que solos.

**Figura 3. Comorbilidades del TDAH en Adultos**



**Fuente: Elaboración propia con base en la información recopilada creado con BioRender**

### 2.3.2 Principales Comorbilidades en el TDAH

#### Depresión

La Clínica de la Universidad de Navarra <sup>79</sup> en España, define la depresión como un trastorno mental caracterizado fundamentalmente por un bajo estado de ánimo y sentimientos de tristeza, asociados a alteraciones del comportamiento, del grado de actividad y del pensamiento. Mientras que la Organización Panamericana de la Salud <sup>80</sup> la define como una enfermedad común pero grave que interfiere con la vida diaria, con la capacidad para trabajar, dormir, estudiar, comer y disfrutar de la vida. La depresión es causada por una combinación de factores genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos.

Según la Organización Mundial de la Salud <sup>81</sup>(OMS), el trastorno depresivo o depresión; es un trastorno mental común. Implica un estado de ánimo deprimido o la pérdida del placer o el interés por actividades durante largos períodos de tiempo. Además, indica que, en un episodio

depresivo, la persona experimenta un estado de ánimo deprimido o una pérdida del placer o del interés por actividades, siendo distinto de las variaciones habituales del estado de ánimo, donde estos episodios acaparan la mayor parte del día, casi todos los días, durante al menos dos semanas.

La depresión es muy heterogénea en su presentación clínica. Según estudios realizados en jóvenes, las personas con trastorno por déficit de atención con hiperactividad pueden correr riesgo de sufrir una depresión más crónica y perjudicial en comparación con quienes padecen únicamente depresión. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio ha examinado el TDAH en adultos de mediana edad con depresión recurrente<sup>82</sup>. TDAH que también presentan síntomas depresivos relevantes, un dato importante en el estudio realizado es que de varones y mujeres con TDAH, la falta de concentración se encontraría para ambas patologías, siendo un criterio diagnóstico para ambas, concluyendo que afirman la existencia de una relación entre TDAH y depresión<sup>83</sup>.

Rosen <sup>84</sup> explica que algunas personas con TDAH podrían estar predispuestas a la depresión. Este trastorno implica diferencias en la química cerebral, las cuales podrían causar mayor propensión a sentirse deprimido. Recalca que es importante tomar en serio las señales de depresión o los comentarios desesperanzados de las personas en especial los jóvenes que están diagnosticados con TDAH y depresión, ya que presenta un riesgo mayor de suicidio que los jóvenes que solo padecen una de las dos condiciones.

### Ansiedad

La definición de ansiedad, según la Clínica de la Universidad de Navarra <sup>85</sup> en España, señala que es una emoción normal que se experimenta en situaciones en las que el sujeto se siente amenazado por un peligro externo o interno. Donde los síntomas habituales son palpitaciones, sensación de ahogo, angustia y fobias.

A su vez la Universidad Veracruzana <sup>86</sup> lo define como la anticipación a una amenaza futura que surge de la percepción de estímulos generales potencialmente dañinos, evocando un estado de inquietud, agitación, preocupación e hipervigilancia. Además, puntualiza que se ha conceptualizado a la ansiedad como un mecanismo de respuesta fisiológica y conductual generada

para evitar un daño inminente. Evolutivamente se le considera una conducta adaptativa, ya que promueve la supervivencia, impulsa a la persona a mantenerse alejado de circunstancias y zonas con un peligro latente.

Arenal <sup>87</sup> refiere que para una persona con un trastorno de ansiedad, los síntomas que experimentan se convierten en algo que no les permite seguir con su vida de una forma adecuada, interfiriendo en sus actividades diarias, laborales y en sus relaciones interpersonales y, por otra parte, en los casos de personas con TDAH que presentan estos síntomas, se hace necesario un diagnóstico clínico que identifique si ese trastorno de ansiedad es derivado del TDAH o se trata de un trastorno coexistente.

Ahora bien, Goldman <sup>88</sup> explica que la ansiedad es un síntoma muy común del TDAH en adultos, ya que la mente tiende a repetir constantemente eventos que causan preocupación. Al igual que en la infancia, las señales físicas de inquietud y ansiedad en adultos pueden influir en los movimientos nerviosos en donde un adulto con TDAH puede realizar actividades repetitivas como moverse con frecuencia, golpear sus manos o pies, cambiar de posición en su asiento y tener dificultad para estar quieto.

Los trastornos de ansiedad se presentan con bastante frecuencia en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, esto según Mayo Clinic <sup>89</sup>. A su vez señala que los trastornos de ansiedad pueden causar una preocupación abrumadora, nerviosismo y otros síntomas. Esta condición puede empeorar debido a los desafíos y reveses causados por el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Reyes Martínez <sup>90</sup> señala que existe una clara comorbilidad entre el trastorno por déficit de atención y la ansiedad, detalla específicamente que el trastorno de ansiedad generalizada es un patrón amplio y persistente de preocupación y miedo crónicos. Luego apunta que hasta un cincuenta por ciento de las personas con TDAH muestran ansiedad asociada. Además, que el trastorno de ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad más frecuente en personas con TDAH.

## Insomnio

Ferré- Masó et al <sup>91</sup> describe el insomnio como síntoma y esto según la ICSD-3 y el DSM-5, que lo definen como una queja de dificultad persistente en el inicio del sueño, su duración, consolidación o calidad durante el periodo de sueño, que ocurre a pesar de la existencia de adecuadas circunstancias y oportunidad para el mismo.

Por su parte Hernández et al <sup>92</sup> definen el insomnio como una dificultad persistente en el inicio del sueño, su duración, consolidación o calidad, que ocurre a pesar de la existencia de idóneas condiciones y conformidad para el mismo, este se perjudica de manera significativa con malestar o deterioro de las áreas social, laboral, educativa, académica, conductual y en la vida cotidiana en general.

También Hernández et al. <sup>92</sup> señala que existe una incapacidad para iniciar y/o mantener el sueño, así como la presencia de despertar precoz o sueño no reparador, lo cual repercute en la vigilia del paciente, que afectan a la calidad de vida y la capacidad laboral, además los individuos que padecen insomnio presentan alteraciones cognitivas leves, principalmente, en tareas de atención complejas o que requieren un mayor esfuerzo mental, así mismo en el proceso de consolidación de la memoria durante el sueño, y por último, repercute en aspectos que involucran funciones ejecutivas.

Lundervold et al. <sup>93</sup> señala que la población adulta con TDAH tienen un riesgo hasta cinco veces mayor de insomnio en comparación con la población en general esto debido a los síntomas actuales del TDAH, lo que indica una estrecha relación entre los niveles de gravedad de los problemas del sueño y los síntomas del TDAH. Y a su vez se ha demostrado que la gravedad de los problemas de sueño y los síntomas del TDAH son predictores de problemas persistentes del sueño.

Según Fadeuilhe et al. <sup>94</sup> el impacto que tiene el trastorno de insomnio en la gravedad clínica del TDAH en adultos y, por lo tanto, debe indagarse a profundidad y tratar sistemáticamente el

trastorno de insomnio, ya que podría considerarse un predictor de la gravedad del TDAH en la vida cotidiana de los adultos con esta condición. Además, la asociación con las normas de higiene del sueño debe analizarse con cautela porque los propios síntomas del TDAH podrían interferir en el cumplimiento de las normas como tal incidiendo en la calidad de vida del individuo y se sabe que los pacientes adultos con TDAH suelen manifestar resistencia a conciliar el sueño y retraso en conciliar el sueño como tal.

En síntesis Fadeuilhe <sup>95</sup> nos indica que el trastorno de insomnio es muy prevalente en adultos con TDAH, relacionado con una mayor gravedad del trastorno y con más comorbilidades psiquiátricas y médicas.. Por otra parte, el DSM-5 <sup>57</sup> describe una serie de trastornos comórbidos con el TDAH, como el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastornos de tics, el trastorno de espectro autista, trastorno específico del aprendizaje y otros que se detallan en la siguiente tabla.

**Tabla 1. Trastornos comórbidos con el TDAH**

<b>Trastornos Comórbidos con el TDAH</b>		
<b>Trastorno</b>	<b>Predominio</b>	<b>Etapa en la que incide</b>
Trastorno negativista desafiante	Aproximadamente la mitad de los niños con presentación combinada y cerca de una cuarta parte de los niños y adolescentes con presentación predominantemente inatenta.	Niñez y Adolescencia
Trastorno de conducta	Aproximadamente una cuarta parte de los niños y los adolescentes con presentación combinada, dependiendo de la edad y el contexto.	Niñez y Adolescencia
Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo	La mayoría de los niños y los adolescentes tiene síntomas que también cumplen los criterios del TDAH.	Niñez y Adolescencia
Trastorno específico del aprendizaje	Frecuentemente concurre con el TDAH.	Todas las etapas
Trastornos de ansiedad y depresión mayor	Ocurren en una minoría de individuos con el TDAH, aunque más frecuentemente que en la población general.	Población en general

Trastorno explosivo intermitente	Ocurre en una minoría de adultos con TDAH, pero a niveles por encima de los que presenta la población general.	Adultez
Trastornos por consumo de sustancias	Relativamente más frecuentes entre los adultos con TDAH que entre la población general.	Adultez
Trastornos de personalidad antisocial y otros trastornos de personalidad	En los adultos pueden concurrir con el TDAH.	Adultez

**Fuente: Elaboración propia con base en la información del DSM-5 <sup>57</sup>.**

## 2.4 Diagnóstico diferencial

Neves Muniz <sup>96</sup> ejemplifica que en el noventa por ciento de los adultos con TDAH, existe una superposición sintomática considerable con trastornos psiquiátricos, siendo el diagnóstico diferencial con las comorbilidades una de las dificultades en la evaluación, causando diagnósticos erróneos en consultas psiquiátricas con frecuencia.

**Tabla 2. Diagnóstico Diferencial**

Diagnostico Diferencial		
<p><b>Trastorno Bipolar</b></p> <p>Síntomas de TDAH grave, puede confundirse aun episodio maniaco del trastorno bipolar, sin embargo en el TDAH no hay euforia, delirios, alucinaciones, oscilaciones bruscas del estado de ánimo, ni ningún síntoma psicótico.</p>	<p><b>Trastorno del Estado de Ánimo</b></p> <p>Las personas con TDAH, sufren de angustia, inquietud mental, exhaustividad, astenia, los síntomas del TDAH están presentes desde la infancia y acompañan al individuo a lo largo de su vida, sin que sea necesario un desencadenante previo, como suele ocurrir con el trastorno depresivo.</p>	<p><b>Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)</b></p> <p>Las personas con TDAH, aunque desconocen padecer del trastorno, viven en una rutina constante en la búsqueda de mecanismos para compensar sus dificultades, sus olvidos, despistes, distracciones, por lo que pueden adquirir rutinas rígidas, que se pueda confundir con un TOC. Este tipo de comportamiento en el TDAH no es patológico, disfuncional, obsesivo ni autolesivo.</p>
<p><b>Trastorno del Espectro Autista</b></p> <p>TDAH y TEA, presentan dificultad de interacción social, movimiento estereotipados en la infancia (TDAH), ausencia de contacto ocular (TEA) o dificultad en mantenerlo por inatención (TDAH), sin embargo las dificultades en la percepción de las señales de comunicación (verbal, faciales, tonal, gestual, lenguaje), rigidez cognitiva, escasa o ausencia de espontaneidad o interés por interactuar y/o socializar, que caracterizan el TEA, no están presentes en el TDAH.</p>	<p><b>Trastorno de la personalidad</b></p> <p>La impulsividad o la dificultad de socialización en el TDAH, se puede confundir con un Trastorno límite, o antisocial de la personalidad en adultos, o con el trastorno negativista desafiante en niños. La diferencia estriba en que, en el TDAH, no hay psicosis, ideas hostiles o autolíticas, elevada dependencia emocional, no practican crueldades, son conscientes de sus actos, sienten empatía, remordimiento por sus errores, no violan normas sociales.</p>	

**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Neves Muniz<sup>96</sup> creado con BioRender.**

## 2.5 Bases biológicas y químicas del TDAH

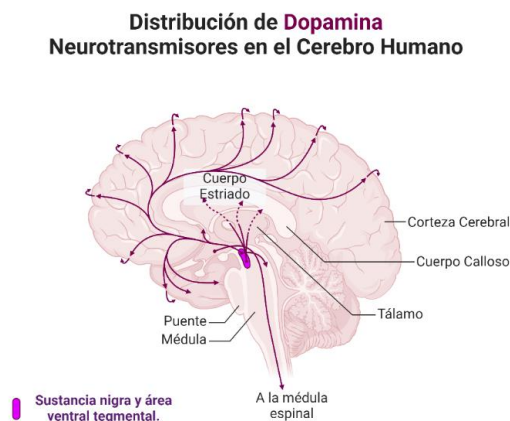
### 2.5.1 Neurotransmisores

Buitelaar et al <sup>97</sup> explica que con el exhaustivo conocimiento en neuroquímica y con estudios de genética se identificaron los primeros biomarcadores de metabolitos que dieron paso la formulación de fármacos para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, así como los sistemas de neurotransmisión y sustancias involucradas del trastorno en sí.

La dopamina es un neurotransmisor involucrado en la regulación de la actividad motora y las funciones límbicas, también en la atención y cognición, en las funciones ejecutivas y en el procesamiento; indispensable en la adaptación conductual y en los procesos para preparar a la acción voluntaria. Por otra parte, la disfunción en el circuito dopaminérgico en este trastorno muestra los signos y síntomas observados en las personas con este.<sup>97</sup>

A su vez Cárdenas <sup>98</sup> puntualiza que la dopamina es la sustancia más implicada en los mecanismos de recompensa cerebral, lo que hace al individuo sentirse bien, lo que provoca un incremento en los niveles de DA en el cerebro. Generalmente el TDAH es un mal funcionamiento de la DA, con sensación permanente en el individuo de desmotivación, falta de estímulo, algo e insatisfacción.

**Figura 4. Distribución de Dopamina Neurotransmisores en el Cerebro Humano**

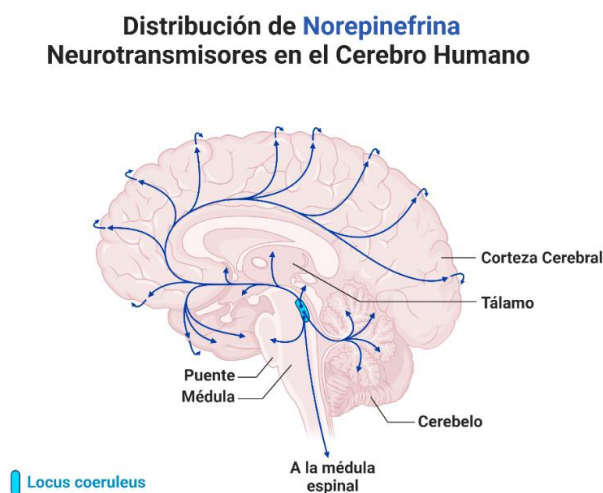


**Fuente: Elaboración propia creado con BioRender**

Similarmente, Buitelaar et al <sup>97</sup> explica que debido a su señalización la NA está ligada al sistema dopaminérgico por el hecho de **que la esta es** un producto posterior del metabolismo de la dopamina. La neurotransmisión noradrenérgica controla de forma importante las funciones cognitivas superiores como la memoria de trabajo y el control inhibitorio, aunque sus proyecciones se originan primariamente en el locus coeruleus e inervan múltiples áreas de la corteza, el tálamo y el cerebelo. La inervación de la corteza prefrontal a través de las vías noradrenérgicas, son importantes para comprender el TDAH. A su vez la señalización de NA y DA trabajan en esta región, e influyen mutuamente en el desempeño de tareas cognitivas y que el alterar la señalización de norepinefrina puede disminuir los síntomas del TDAH.

Por su parte Diagnóstico Mente <sup>99</sup> señala que la norepinefrina también desempeña un papel en la respuesta de lucha o huida del organismo y se libera en momentos de estrés, cuya función es similar a la de la adrenalina para el cuerpo, pero para el cerebro. Aunque un aumento de la norepinefrina puede hacer que estés más alerta, también puede desencadenar ataques de pánico e hiperactividad. La norepinefrina estimula el cerebro y mantiene la alerta en situaciones de estrés, relacionando esto con el TDAH.

**Figura 5. Distribución de Norepinefrina Neurotransmisores en el Cerebro Humano**

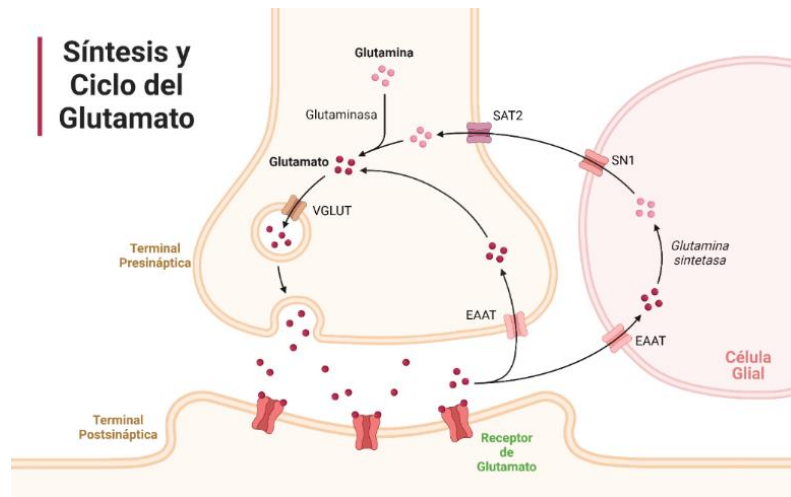


**Fuente: Elaboración propia creado con BioRender**



El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el sistema nervioso central y se encuentra involucrado en muchas funciones neuronales tales como la transmisión sináptica, la migración neuronal, la excitabilidad, la plasticidad y la potenciación a largo plazo. Se han asociado un gran número de genes candidatos dentro del sistema glutamatérgico con el TDAH. Por ejemplo, se han encontrado asociaciones por la variación del gen GRIN2B en los síntomas de inatención e hiperactividad. Un análisis de un conjunto de genes de glutamato mostró una asociación significativa con la gravedad de la hiperactividad e impulsividad de los pacientes con TDAH.<sup>97</sup>

**Figura 7. Síntesis y ciclo del glutamato**



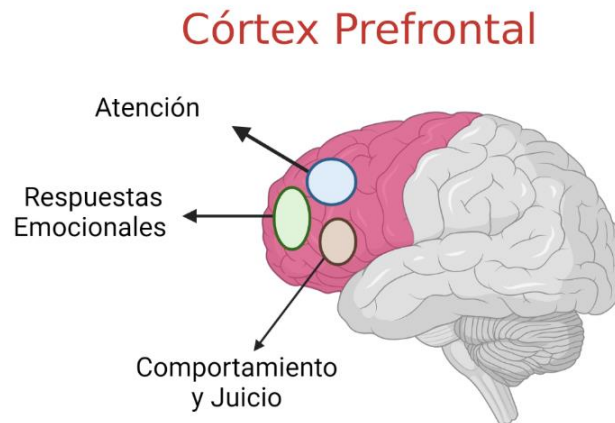
**Fuente: Elaboración propia creado con BioRender.**

Los receptores acetilcolinérgicos nicotínicos son receptores proteínicos que responden al neurotransmisor acetilcolina. La nicotina se ha asociado con la mejoría en la cognición, en particular la atención, en pacientes con TDAH. Los ensayos de fármacos nicotínicos han demostrado efectos benéficos en adultos con el trastorno, con evidencia de efectos positivos en los dominios cognitivos y emocionales.<sup>97</sup>

### 2.5.2 Diferencias en estructuras cerebrales en el TDAH

Fabila Reyes <sup>101</sup> puntualiza que en los individuos con TDAH, el cerebro tarda más tiempo en desconectar la actividad que están realizando, esto en la red de modo predeterminado cuando necesitan enfocarse en algo. El TDAH también afecta otras rutas como la red frontoparietal la cual es relevante en la toma de decisiones y el aprendizaje de nuevas tareas. Además, explica que en el córtex prefrontal se llevan a cabo funciones como la atención, respuestas emocionales y funciones relacionadas al comportamiento y juicio.

**Figura 8. Córtex prefrontal, zonas relacionadas con el TDAH**

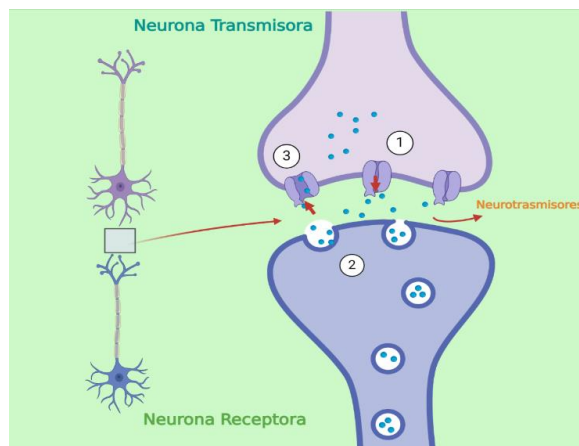


**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Fabila Reyes <sup>101</sup> creado con BioRender.**

Por su parte, Rawe <sup>102</sup> denota que las estructuras del cerebro necesitan trabajar juntas para hacer cosas como cambiar la atención o leer o escribir. Diferentes partes del cerebro están conectadas por redes neuronales, en las que algunas les toma más tiempo desarrollarse o pueden ser menos eficientes en los individuos con TDAH. Un ejemplo es la red de modo predeterminado que cumple un papel importante en el descanso del cerebro. En los individuos con TDAH, el cerebro tarda más tiempo en desconectar la actividad en la red de modo predeterminado cuando necesitan enfocarse en algo.

Al mismo tiempo el TDAH también afecta otras rutas como la red frontoparietal, la cual es clave en la toma de decisiones y el aprendizaje de nuevas tareas; también se le conoce como circuito de control ejecutivo. Las discrepancias en esto y con respecto a otras redes neuronales pueden contribuir a explicar los síntomas del TDAH como lo son la divagación mental y las complicaciones con el control de impulsos.

**Figura 9. Redes cerebrales con problemas al realizar cambios**



**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Rawe<sup>102</sup> creado con BioRender**

En la Figura 9 se observan las dificultades para realizar cambios en donde en el punto 1 la neurona trasmisora no libera suficientes neurotransmisores, luego en el punto 2 la neurona receptora puede tener complicaciones para tomar los neurotransmisores y finalmente, en el punto 3 lo que ocurre es que la neurona trasmisora puede captar los neurotransmisores muy rápidamente antes que la neurona receptora pueda tomarlos.

**Figura 10. Funciones de las distintas partes del cerebro con TDAH**



**Fuente: Estructura del cerebro con TDAH, Rawe <sup>102</sup>.**

### **2.5.3 Corteza Frontal**

Lepe Grajeda et al <sup>103</sup> refiere que la corteza frontal es una de las estructuras que permite al ser humano direccionar de forma adecuada su conducta, para que pueda alcanzar un objetivo o resolver un problema. Ahora bien, refieren que el córtex prefrontal del lóbulo frontal se encarga de regular esta conducta, por medio de funciones cognitivas complejas como lo son las funciones ejecutivas. Además, esta se divide en tres áreas que son la corteza orbitofrontal, la corteza dorsolateral y la corteza frontomedial, donde cada una de ellas tiene funciones distintas.

Al mismo tiempo describe que el área del córtex prefrontal posee conexiones con otras zonas o secciones del encéfalo, que algunas de ellas son el sistema límbico, específicamente la amígdala, las áreas sensoriales, recibe información gustativa, olfativa y somatosensorial, la corteza motora, la ínsula y el hipotálamo. <sup>103</sup> El córtex prefrontal está vinculado con el TDAH, dado que sus funciones se relacionan con las deficiencias cognitivas del trastorno como tal. A continuación, se detallarán las funciones y posibles alteraciones de cada área a través de una serie de tablas.

**Tabla 3. Corteza orbitofrontal, funciones y alteraciones**

Funciones	Alteraciones
Participa en la regulación de emociones, conductas sociales, conductas afectivas.	Los individuos que presentan alteraciones en esta área pueden tener dificultad para controlar sus emociones, controlar impulsos, reaccionar de manera inadecuada según el contexto, dificultades en su conducta social, pueden dejar de ser sensibles al castigo, como también reaccionar de manera impulsiva, agresiva o frustrarse con facilidad y, por último, dificultades para tomar decisiones.
Toma de decisiones.	
Sistemas de recompensa	
Sistemas de vigilancia	
Control inhibitorio	

**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Lepe Grajeda et al <sup>103</sup>.**

**Tabla 4. Corteza dorsolateral, funciones, y alteraciones**

Funciones	Alteraciones
Planeación	Dificultades en la inhibición.
Abstracción	Problemas de Atención
Memoria de trabajo	Almacenamiento de la información
Fluidez Verbal	Razonamiento
Solución de Problemas Complejos	Aprendizaje
Flexibilidad Cognitiva	Dificultades para leer, seguir una historia o conversación
Seriación	
Secuenciación	Toma de decisiones rutinarias
Metacognición	Frustración
Autoevaluación y Ajuste de una actividad	Dificultades para tolerar cambios en el ambiente
Control de la Memoria	Dificultades en el autocontrol
Manejo del Tiempo	

**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Lepe Grajeda et al <sup>103</sup>.**

**Tabla 5. Corteza frontomedial, funciones y alteraciones**

Funciones	Alteraciones
Inhibición	Deficiencias en la atención
Detección y solución de conflictos	
Esfuerzo Atencional	Deterioro en la iniciación y ejecución del movimiento
Regulación de la agresión y estados motivacionales	

**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Lepe Grajeda et al <sup>103</sup>.**

#### **2.5.4 Factores relacionados con las Bases Biológicas del TDAH**

Cordero <sup>104</sup> indica que existen factores relacionados con las bases biológicas del TDAH, que son los factores neuroanatómicos, los neuroquímicos, los neurofisiológicos y los psicosociales. A continuación, se explicarán cada uno de ellos.

Primero están los factores neuroanatómicos que por medio de técnicas de imagen cerebral se ha dado a conocer la implicación del córtex prefrontal y los ganglios basales, que tienen como función regular la atención, además se visualizaron alteraciones en las redes corticales cerebrales frontales y frontoestriadas. Y por medio de resonancia magnética se observó que los individuos con TDAH presentan un menor tamaño en ciertas áreas cerebrales como una reducción total del cerebro, cuerpo calloso, núcleo caudado y con respecto al cerebelo va variando con el tiempo. Estas divergencias volumétricas se manifiestan precozmente y se correlacionan con la gravedad del TDAH, pero no hay relación con el tratamiento farmacológico ni con la comorbilidad.

Luego están los factores neuroquímicos que están relacionados con la noradrenalina y la dopamina que son los dos neurotransmisores de mayor relevancia en la fisiopatología y tratamiento farmacológico del TDAH. Ambos están vinculados con la función atencional, encargándose también de la regulación motora: la dopamina. Se ha observado afectación de las regiones cargadas

en dopamina, esto en la región anterior o de la función ejecutiva y de las regiones cargadas en noradrenalina en la región posterior en relación con la flexibilidad cognitiva. <sup>104</sup>

Al mismo tiempo Cordero <sup>104</sup> señala que el sistema atencional anterior en el lóbulo frontal, está encargado de la función ejecutiva; la dopamina y noradrenalina son los neurotransmisores implicados en esta función. Su actividad es analizar la información y prepararse para dar una respuesta, así como otras funciones más importantes como la inhibición motora, cognitiva y emocional, la planificación y la memoria de trabajo a corto plazo. Cabe destacar que el sistema atencional posterior en el lóbulo parietal y cerebelo está encargado de la flexibilidad cognitiva; la noradrenalina es el neurotransmisor involucrado en esta acción y su papel es elegir la información más significativa, evitar lo que no es relevante y enfocar la atención en nuevos estímulos.

Algo semejante ocurre con los factores neurofisiológicos en donde se ha visto en individuos con TDAH alteraciones de la actividad cerebral, presentando una reducción del metabolismo o flujo sanguíneo en el lóbulo frontal, córtex parietal, cuerpo estriado y cerebelo; por el contrario, un aumento importante del flujo sanguíneo y actividad eléctrica en la corteza sensoriomotora; y una activación de otras redes neuronales y déficit en la focalización neuronal <sup>104</sup>.

Por último, se encuentran los factores psicosociales que también se han asociado a la manifestación de TDAH en los individuos con esta condición, estos factores pueden influir y modular las manifestaciones del trastorno como tal. En donde la severidad y expresión de los síntomas en el individuo puede verse afectado a través de la interacción gen con el ambiente. Particularmente estos factores son una inestabilidad familiar, problemas con amigos o compañeros de trabajo, es decir problemas interpersonales; trastornos psiquiátricos y mentales presentes en los padres, paternidad y crianza inadecuada y deficiente conllevando a un mal desarrollo personal, relaciones negativas entre los padres y el hijo, también se puede dar en individuos que vivieron en instituciones con ruptura de vínculos sociales y emocionales como se da en casas hogar, pasaron por adopciones y en menor medida por un bajo nivel socioeconómico <sup>104</sup>.

## 2.6 Terapia Farmacológica

El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos <sup>105</sup> define terapia farmacológica como el tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal en un individuo. Además, señalan que también se le llama farmacoterapia, terapia medicamentosa, tratamiento con medicamentos y tratamiento farmacológico.

Por lo cual la farmacoterapia viene siendo lo mismo que terapia farmacológica que es la ciencia que consiste en aplicar medicamentos para tratar enfermedades. Es la base del sector farmacéutico, el cual se dedica a recetar los medicamentos para prevenir y tratar. Además, sirve para aliviar los síntomas de enfermedades como también se usan para tratarlas y para prevenir las <sup>106</sup>.

Mas Delblanch <sup>107</sup> apunta que el tratamiento farmacológico debe ser prescrito y controlado por un médico con experiencia en el TDAH y de sus posibles efectos secundarios. El tratamiento debe ser individualizado, es decir, adaptado a las necesidades de cada paciente. La elección de un fármaco u otro dependerá de:

- Enfermedades comórbidas, especialmente, tics, epilepsia, ansiedad, entre otras
- Efectos adversos del fármaco.
- Hábitos tóxicos por parte del individuo.
- Experiencias anteriores de falta de eficacia con un determinado fármaco.
- Preferencias del paciente
- Facilidad de administración.

### 2.6.1 Estimulantes

Farzam et al <sup>108</sup> señala que el término estimulantes cubre una amplia clase de drogas que aumentan la actividad del sistema nervioso central. El mecanismo general de los estimulantes gira en torno al aumento de los niveles de catecolaminas y al aumento de la actividad agonista en los receptores adrenérgicos.

Mientras que el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos lo define como un tipo de medicamento que aumenta las concentraciones de ciertas sustancias químicas en el cerebro y aumenta el grado de alerta, atención, energía y actividad física. Los estimulantes del SNC se usan

para tratar la depresión, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la narcolepsia. También se llama estimulante del sistema nervioso central.

Del mismo modo Ruiz <sup>109</sup> conceptualiza que las drogas estimulantes son un tipo de drogas que, como su propio nombre indica, estimulan la actividad del sistema nervioso central ; es decir, son drogas excitatorias que intensifican la actividad cerebral. Por otro lado, entre los efectos de las drogas estimulantes encontramos una mayor agudeza de la mente, así como el incremento de la energía y la atención, junto con un aumento de la presión arterial y de la velocidad de la respiración y del corazón. Y en cuanto a su mecanismo de acción, las drogas estimulantes aumentan los niveles de tres tipos de neurotransmisores cerebrales que son la dopamina, la serotonina y la noradrenalina que se les considera monoaminas.

### Metilfenidato

La Asociación Española de Pediatría <sup>110</sup> define al metilfenidato como un psicotrópico estimulante débil del sistema nervioso central con efectos más destacados sobre las actividades mentales que sobre las motoras, que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y noradrenalina a nivel presináptico. El mecanismo por el cual ejerce sus efectos mentales y de comportamiento no está claramente establecido.

Verghese & Abdijadid <sup>111</sup> puntualizan que dentro de sus indicaciones está tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños y adultos y como tratamiento de segunda línea para la narcolepsia en adultos. En cuanto a su mecanismo de acción bloquea la recaptación de dos neurotransmisores, norepinefrina o noradrenalina y dopamina, en las neuronas presinápticas. Más concretamente, inhibe los transportadores de estos neurotransmisores, aumentando la concentración de dopamina y norepinefrina en la hendidura sináptica. Esto genera el efecto estimulante dentro del sistema nervioso central, principalmente en la corteza prefrontal. Se metaboliza en el hígado hasta convertirse en ácido ritalínico mediante un proceso llamado deesterificación a través de la carboxilesterasa 1. Inclusive aumenta la velocidad de activación de las neuronas. También es un agonista débil en el receptor 5HT1A, que es un mecanismo adicional que contribuye al aumento de los niveles de dopamina.

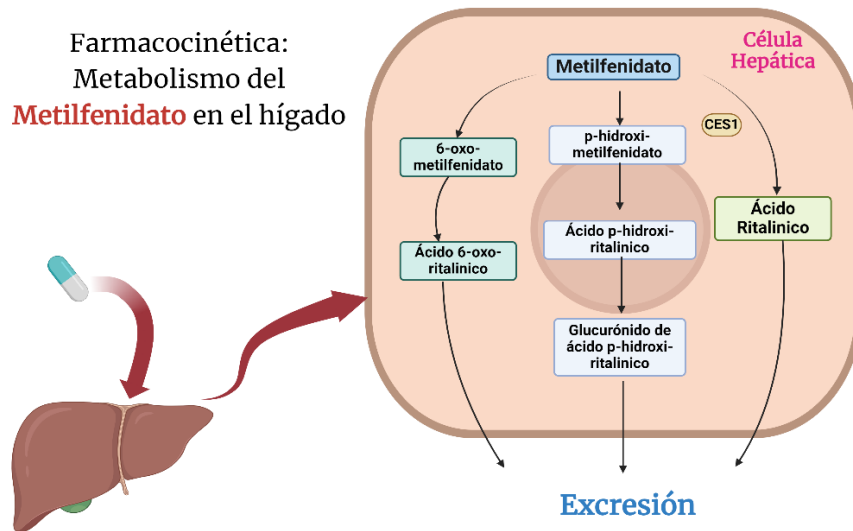
Hoofnagle <sup>112</sup> describe que es un derivado de piperidina estructuralmente relacionado con la anfetamina que actúa como estimulante simpaticomimético del sistema nervioso central, probablemente provocando la liberación de norepinefrina en las terminales nerviosas del sistema nervioso central promoviendo la neurotransmisión. A su vez puede afectar neurotransmisión dopaminérgica y se ha demostrado que la terapia con metilfenidato aumenta las capacidades cognitivas y mejora el funcionamiento y el rendimiento psicológico en niños y adultos.

### *Farmacocinética*

En cuanto a la farmacocinética Stevens et al. <sup>113</sup> explica que la vía metabólica principal del metilfenidato involucra carboxilesterasa (CES1), expresada principalmente en el hígado la cual media la desesterificación del metilfenidato al metabolito inactivo ácido afenil-2-piperidina acético, más comúnmente conocido como ácido ritalínico, el metilfenidato se metaboliza únicamente por la carboxilesterasa 1.

La oxidación microsomal y la hidroxilación aromática del metilfenidato en humanos también producen los metabolitos inactivos 6-oxo-metilfenidato y p-hidroxi-metilfenidato, respectivamente. El metabolito 6-oxo-metilfenidato se convierte en ácido 6-oxo-ritalinico mediante desesterificación, De manera similar, el p-hidroxi-metilfenidato se metaboliza por desesterificación a ácido p-hidroxi-ritalinico y posteriormente se glucuronida a glucurónido de ácido p-hidroxi-ritalinico <sup>113</sup>.

**Figura 11. Farmacocinética: Metabolismo del metilfenidato en el hígado**

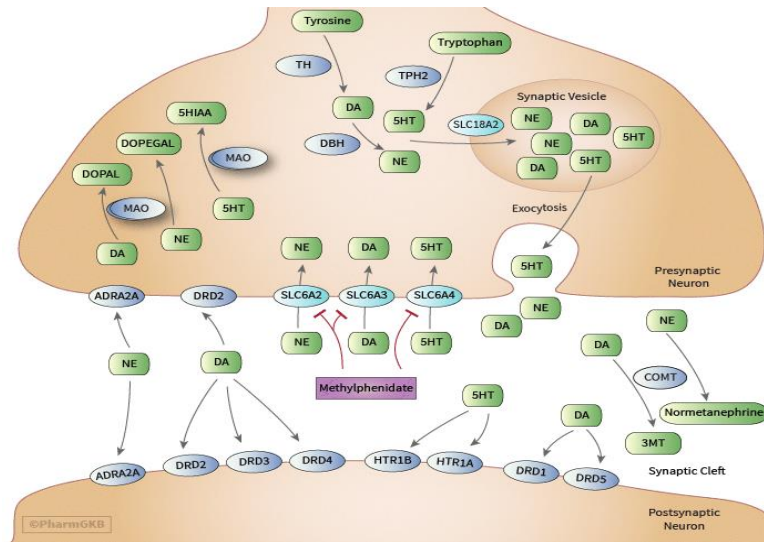


**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Stevens et al <sup>113</sup> creado con BioRender.**

### *Farmacodinamia*

El metilfenidato provoca sus efectos bloqueando la recaptación de dopamina y norepinefrina en la neurona presináptica mediante la inhibición de SLC6A3 y SLC6A2, lo que resulta en aumentos en las concentraciones extracelulares de dopamina y norepinefrina. Donde se da un impacto que genera el incremento de las concentraciones de catecolaminas, lo que produce mejoras en la cognición, la memoria y la impulsividad, que están mediadas principalmente a través de la activación indirecta de los receptores de dopamina y norepinefrina. <sup>113</sup>

**Figura 12. Diagrama que muestra la síntesis, degradación, liberación y absorción de monoaminas, efectores sinápticos y objetivos del metilfenidato.**



**Fuente: Farmacodinamia del metilfenidato, Stevens et al <sup>113</sup>.**

### 2.6.2 No estimulantes

Tariq <sup>114</sup> indica que los medicamentos no estimulantes para el TDAH pueden actuar sobre neurotransmisores similares al disminuir su degradación en el cerebro. Por su parte Miller <sup>115</sup> señala que los medicamentos no estimulantes se clasifican en dos categorías diferentes en función de cómo afectan al cerebro. Están los moduladores de la norepinefrina y los agonistas alfa.

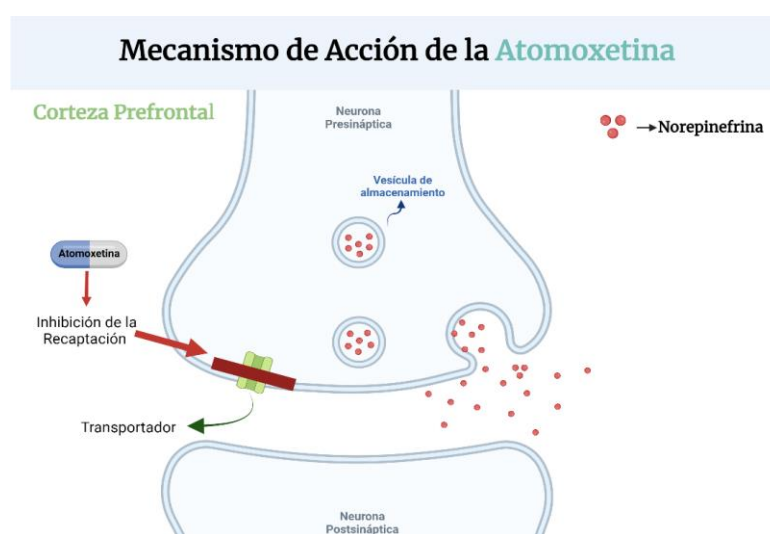
#### Atomoxetina

Según Hoofnagle <sup>116</sup> indica que la atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina que bloquea el transportador presináptico de noradrenalina, lo que provoca un aumento de los niveles de este potente neurotransmisor, predominantemente en el sistema nervioso central.

Así mismo, Fu et al <sup>33</sup> expone que el mecanismo de acción de la atomoxetina está relacionada con su inhibición selectiva de la recaptación presináptica de norepinefrina en la corteza prefrontal, se une en gran medida al transportador de recaptación de norepinefrina en la membrana

presináptica del nervio e inhibe la recaptación de norepinefrina. Su función es aumentar la concentración de norepinefrina en la hendidura sináptica, lo que resulta en elevaciones de los niveles sinápticos de norepinefrina en el sistema nervioso central. A su vez modula la captación de dopamina sináptica cortical, aumentando selectivamente los niveles de dopamina la corteza prefrontal de una manera regionalmente específica, mejorando así los síntomas del TDAH y la concentración de la atención.

**Figura 13. Mecanismo de acción de la atomoxetina**



**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Fu et al<sup>33</sup> creado con BioRender.**

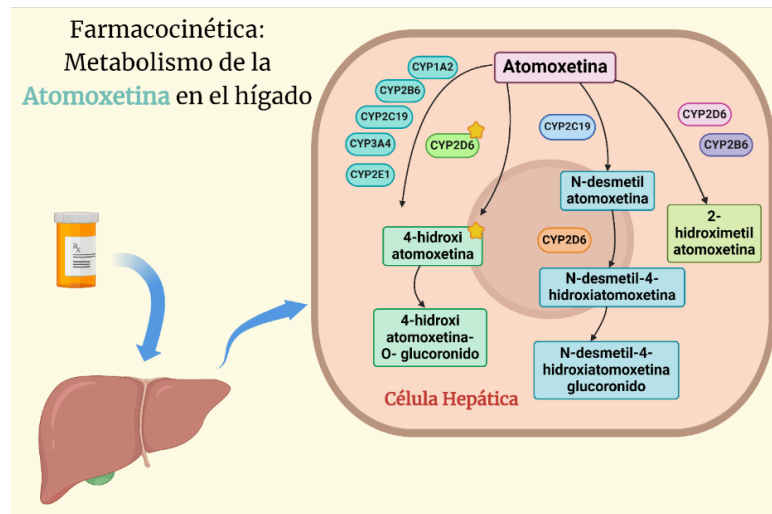
### *Farmacocinética*

Dean<sup>117</sup> describe la que farmacocinética de la atomoxetina tiene una buena absorción después de la administración oral y se ve mínimamente afectada por los alimentos. Esta se elimina principalmente por metabolismo oxidativo a través de la vía enzimática del citocromo CYP2D6 y posterior a un proceso de glucuronidación. Este fármaco tiene una vida media de aproximadamente cinco horas.

Mientras Brown et al<sup>118</sup> indica que la atomoxetina es un compuesto original activo que es metabolizada por CYP2D6 a un metabolito activo llamado 4-OH-atomoxetina; sin embargo, este metabolito se glucuronida rápidamente al inactivo 4-OH-atomoxetina - O -glucurónido y el metabolito no conjugado queda circulando en concentración más baja que el compuesto original.

En menor medida, la atomoxetina también es metabolizada por CYP2C19 a N-desmetilatomoxetina, que posteriormente se metaboliza a través de CYP2D6 a N-desmetil-4-hidroxiatomoxetina.

**Figura 14. Farmacocinética metabolismo de la atomoxetina en el hígado**



**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Brown et al <sup>118</sup> creado con BioRender.**

### *Farmacodinamia*

Según la base de datos DrugBank<sup>119</sup> la atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina utilizado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Se ha demostrado que la atomoxetina aumenta específicamente la norepinefrina y la dopamina en la corteza prefrontal, lo que resulta en una mejora de los síntomas del TDAH.

Mientras que Biaggionis<sup>120</sup> lo define como un inhibidor selectivo del transportador de recaptación de norepinefrina. Por consiguiente, sus acciones están mediadas por la potenciación de las cifras de norepinefrina en sinapsis noradrenérgicas.

**Tabla 6. Síntesis del Marco Teórico**

<b>Tópico</b>	<b>Concepto</b>	<b>Afectación / Patología/ Factor/ Fármaco</b>	<b>Características</b>	
Conceptos y Generalidades	Diagnóstico	Afección común del desarrollo neurológico, cuyas características clínicas incluyen hiperactividad persistente, falta de atención e impulsividad, lo que resulta en importantes deterioros psicosociales		
	Criterios Diagnósticos	Inatención, hiperactividad e impulsividad		
	Síntomas	Los síntomas más comunes están el fracaso, problemas para formar relaciones interpersonales, alta incidencia de tener accidentes o lesiones, problemas con el consumo, y finalmente problemas de salud mental general.		
	Funciones Ejecutivas	Respuesta de inhibición, la flexibilidad cognitiva, la capacidad de planificación, la fluidez verbal y la memoria de trabajo.		
Tipos de TDAH	Predominante Hiperactividad e Impulsividad	Se cumplen el criterio de inatención y el criterio de hiperactividad e impulsividad durante un período de seis meses.		
	Predominante Inatención	Presenta síntomas de falta de atención, pero no de hiperactividad e impulsividad, durante los últimos seis meses.		
	Predominante Combinado	Presenta suficientes síntomas de ambos criterios en los últimos seis meses.		
Comorbilidades	Contexto	También llamada morbilidad asociada, como un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.		
	Principales Comorbilidades	Depresión	Síntomas depresivos relevantes relacionados con la falta de concentración en el TDAH.	
		Ansiedad	Síntoma muy común del TDAH en adultos, la mente tiende a repetir constantemente eventos que causan preocupación.	
		Insomnio	Riesgo cinco veces mayor en comparación con la población en general, esto debido a los síntomas del TDAH	
Trastornos Comórbidos	Trastornos como negativista desafiante, de conducta, de desregulación disruptivo del estado de ánimo, específico del aprendizaje, explosivo intermitente, de consumo de sustancias, de personalidad antisocial.			
Diagnóstico Diferencial	Diferenciación de otros trastornos	Como trastorno bipolar, estado de ánimo, obsesivo compulsivo, autismo y de personalidad		
Bases Biológicas y Químicas del TDAH	Neurotransmisores	Dopamina, norepinefrina/noradrenalina, serotonina, histamina y glutamato.		
	Diferencias en Estructuras Cerebrales	Córtex prefrontal, red frontoparietal, cuerpo caloso, corteza cerebral, putamen, núcleo accumbens, amígdala cerebral e hipocampo.		
	Corteza Frontal	Corteza orbitofrontal, corteza dorsolateral y corteza frontoparietal.		
		Encéfalo	En el sistema límbico, en la amígdala, las áreas sensoriales, recibe información gustativa, olfativa y somatosensorial, la corteza motora, la ínsula y el hipotálamo.	
	Bases Biológicas del TDAH	Factores neuroanatómicos	Función regular la atención.	
		Factores neuroquímicos	Función vinculada con la función atencional.	
		Factores neurofisiológicos	Alteración en actividad cerebral, menor en el metabolismo.	
Factores psicosociales		Afectación a través de la interacción gen con el ambiente.		
Terapia Farmacológica	Estimulantes	Metilfenidato: Bloquea la recaptación de neurotransmisores, noradrenalina y dopamina, en las neuronas presinápticas.		
	No Estimulantes	Atomoxetina: Es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina bloquea el transportador presináptico de noradrenalina.		

**Fuente: Elaboración propia, 2024**

## CAPÍTULO III- MARCO MÉTODOLÓGICO

### **3.1 Enfoque Metodológico**

#### **Enfoque Cualitativo**

El enfoque seleccionado para esta investigación es el enfoque cualitativo, el cual se define como aquel que proporciona profundidad a los datos, dispersión, riqueza interpretativa, contextualización del ambiente o entorno, detalles y experiencias únicas<sup>121</sup>. La misma se concentra en pacientes adultos que padecen trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad.

#### **Enfoque Descriptivo**

Por otra parte, se utilizará un enfoque descriptivo, el cual es propuesto por el investigador cuando desea caracterizar y especificar características o propiedades relevantes de personas, grupos, comunidades, instituciones, etcétera y estos procuran medir o recoger información sobre los conceptos o las variables de nuestro interés. Además, añade que es un medio para explorar y entender el significado que individuos o grupos le atribuyen a un problema social o humano<sup>122</sup>. Lo cual se realizará mediante un análisis de los distintos fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y como este influye en la calidad de vida de los pacientes.

#### **Revisión Bibliográfica**

Hernández et al <sup>123</sup> refieren la revisión bibliográfica como el arte que implica detectar, consultar y obtener la bibliografía (referencias) y otros materiales que sean útiles para los propósitos del estudio, de donde se tiene que extraer y recopilar la información relevante y necesaria para enmarcar nuestro problema de investigación.

A su vez Parreño <sup>124</sup> lo define como aquella que permite hacer una amplia investigación de diferentes textos, libros, con el propósito de presentar una síntesis de información por medio de la investigación documental, la lectura y el registro de dicha información.

Por otra parte, Martínez et al. <sup>125</sup> mencionan que el propósito de la revisión bibliográfica es sintetizar de forma conceptual las investigaciones, o los trabajos realizados sobre el problema formulado, con el fin de delimitar el área de estudio y concretar los conocimientos existentes sobre el problema, lo que permite identificar los aspectos principales de estudio y las relaciones entre ellos.

### 3.2 Fuentes de Información

Las fuentes de información a utilizar serán en parte artículos científicos en español, inglés y alemán, los cuales se obtendrán de las bases de datos suscritas de la Universidad de Costa Rica como Springer Link, Clinical Key, Science Direct, Oxford, Frontiers. Además, se utilizará la base de datos en línea de Pubmed y Google Scholar.

Cabe recalcar que las fuentes de información tienen como objetivo contribuir a investigar, analizar y discriminar si la teoría y la investigación anterior sugieren una respuesta, aunque sea en una pequeña proporción a la pregunta o las preguntas de investigación, o bien si provee una dirección a seguir dentro del planteamiento la investigación que se está realizando <sup>123</sup>.

En el apartado de Anexos, se incluye como Anexo A un cuadro con especificaciones importantes sobre la clasificación de niveles de evidencias según Sackett con autor, revista, el año correspondiente, así como la respectiva referencia, título del artículo, el tipo de estudio, nivel de evidencia, la población, la metodología del artículo utilizado y sus resultados y conclusiones.

### 3.3 Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptor	Motores de Búsqueda	Período de Estudio	Idioma
Identificar los aspectos fisiológicos y bioquímicos que inciden en la efectividad del metilfenidato y la atomoxetina para el tratamiento del TDAH y TDA en adultos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilfenidato</li> <li>• Metilfenidato</li> <li>• AND adultos</li> <li>• Metilfenidato TDAH</li> <li>• AND adultos</li> <li>• Atomoxetina</li> <li>• Atomoxetina</li> <li>• AND adultos</li> <li>• Metilfenidato TDAH</li> <li>• AND adultos</li> <li>• TDAH adultos</li> <li>• Methylphenidate</li> <li>• Atomoxetine</li> <li>• Efficacy methylphenidate</li> <li>• Efficacy atomoxetine</li> <li>• Methylphenidate</li> <li>• Methylphenidate adhd AND atomoxetine brain</li> <li>• Methylphenidate adhd</li> <li>• Methylphenidate adhd adults</li> </ul>	Pubmed, Scopus, Springer Link, Clinical Key, Science Direct, Oxford, Google Scholar, Frontiers	2019-2024	Inglés, español, alemán.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atomoxetine</li> <li>• Atomoxetine adhd AND atomoxetine brain</li> <li>• Atomoxetine adhd</li> <li>• Atomoxetine adhd adults</li> <li>• Adult ADHD</li> <li>• Methylphenidat</li> <li>• Atomoxetin</li> <li>• Methylphenidat</li> <li>• im Erwachsenenalter</li> <li>• Atomoxetin bei Erwachsenen</li> <li>• ADHS bei Erwachsenen</li> </ul>			
Comparar la efectividad del tratamiento con metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilfenidato efectividad en adultos TDAH</li> <li>• Atomoxetina efectividad en adultos TDAH</li> <li>• Methylphenidate efficacy</li> <li>• in ADHD AND adults</li> <li>• Atomoxetine efficacy in ADHD AND adults</li> <li>• Wirksamkeit von Methylphenidat bei ADHS UND Erwachsenen</li> <li>• Wirksamkeit von Atomoxetin bei ADHS UND Erwachsenen</li> </ul>	Pubmed, Scopus, Springer Link, Clinical Key, Science Direct, Oxford Google Scholar, Frontiers	2019-2024	Inglés, español, alemán.
Determinar posibles efectos adversos y tolerabilidad del metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos metilfenidato adultos</li> <li>• Efectos adversos atomoxetina adultos</li> <li>• Tolerabilidad metilfenidato adultos</li> <li>• Tolerabilidad atomoxetina adultos</li> <li>• Methylphenidate adverse effects for adults</li> <li>• Atomoxetine adverse effects for adults</li> <li>• Methylphenidate tolerability for adults AND efficacy</li> <li>• Atomoxetine tolerability for adults AND efficacy</li> <li>• Nebenwirkungen von Methylphenidat bei Erwachsenen</li> <li>• Nebenwirkungen von Atomoxetin bei Erwachsenen</li> <li>• Verträglichkeit von Methylphenidat bei Erwachsenen</li> <li>• Atomoxetin-Verträglichkeit für Erwachsene</li> </ul>	Pubmed, Scopus, Springer Link, Clinical Key, Science Direct, Oxford Google Scholar, Frontiers	2019-2024	Inglés, español, alemán.

### 3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Artículos nacionales, de América y Europa.	Artículos no nacionales, de América y Europa.
Publicaciones actualizadas y especializadas en el tema	Publicaciones desactualizadas y no especializadas en el tema
Artículos en idioma inglés, español y alemán.	Artículos que no sean en idioma inglés, español, alemán.
Artículos publicados dentro del 2019 y el 2024	Artículos publicados fuera del 2019 y el 2024
Artículos de fuentes y bases de datos confiables.	Artículos de fuentes y bases de datos no confiables.
Artículos de estudios relevantes sobre el TDAH, metilfenidato y atomoxetina.	Artículos de estudios no relevantes sobre el TDAH, metilfenidato y atomoxetina.
Artículos de estudios realizados en la población adulta	Artículos de estudios no realizados en la población adulta
Artículos de efectividad fisiológica y bioquímica al metilfenidato y a la atomoxetina.	Artículos <b>de</b> sin efectividad fisiológica y ni bioquímica al metilfenidato y a la atomoxetina.
Artículos de efectividad y tolerabilidad al metilfenidato y a la atomoxetina.	Artículos <b>de</b> sin efectividad y ni tolerabilidad al metilfenidato y a la atomoxetina.

### 3.5 Análisis de la Información

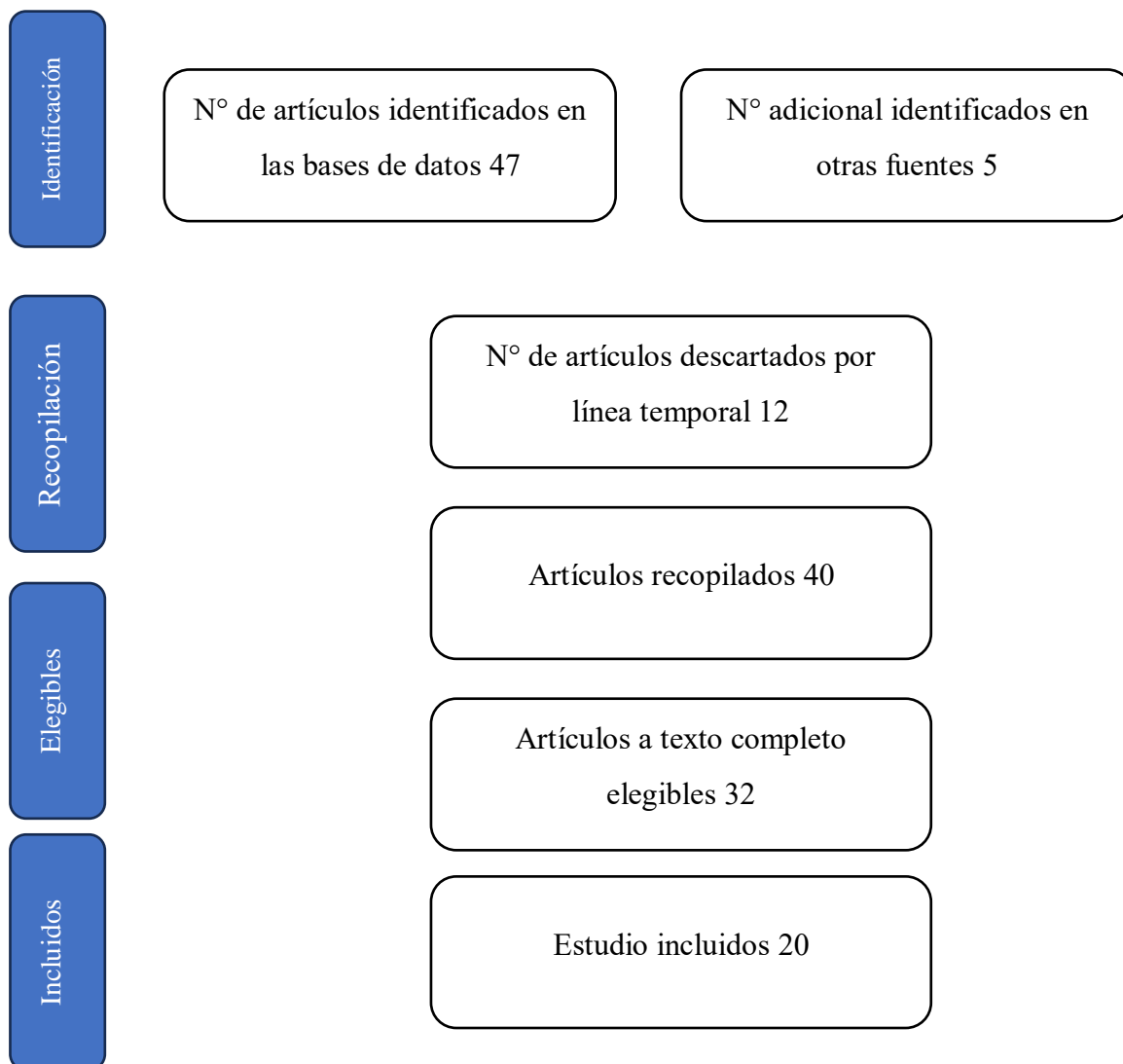
Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio	Cantidad según Tipo de Estudio	Cantidad según Nivel de Evidencia	Porcentaje
1 <sup>a</sup>	Revisión Sistemática Metaanálisis ECCA Con datos Estadísticos	9	11	45%
1b	Revisión Sistemática Metaanálisis Sin datos Estadísticos	2		10%
2 <sup>a</sup>	Revisión Sistemática con trato estadístico de cohortes prospectivos Metaanálisis de estudios cohortes prospectivos	2	6	10%
2b	ECCA de menos de 100 pacientes-Ensayos clínicos controlados Revisiones de estudios cohortes prospectivos aislados-Estudios controvertidos	4		20%
3	Ensayos clínicos no controlados- Estudios cohortes con y sin control histórico- Ensayos de cualquier tipo	3	3	15%
<b>Total</b>			<b>20</b>	<b>100%</b>

### 3.6 Clasificación de Niveles de Evidencia

Nivel de Evidencia	Número de referencia por artículo empleado
1 <sup>a</sup>	126, 127, 129,130,133,134, 135,136, 139
1b	22, 37
2 <sup>a</sup>	128, 140
2b	137,138, 141,142
3	112, 131, 132

### 3.7 Diagrama de la Información

**Figura 15. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda**



**Fuente: Elaboración propia,2024.**

## CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE RESULTADOS

Este capítulo cumple con el rol fundamental de puntualizar respuestas a las preguntas de investigación planteadas al comienzo de este estudio, permite una comprensión más a fondo de las fuentes estudiadas. En este apartado se indagará con detalle los resultados obtenidos a través de distintas técnicas y herramientas de análisis óptimas, detallando pautas, modelos y relaciones que surgen de los datos. Con dicho análisis se da un precedente esencial para fundamentar las conclusiones y recomendaciones subsiguientes, que busca contribuir al conocimiento de esta área de estudio. Además, en el capítulo se desarrollarán los principales hallazgos, donde se hará uso de gráficos, figuras y tablas relevantes, donde por último se destacarán las repercusiones de los resultados en el contexto de la investigación.

#### **4.1 Análisis del objetivo I. Identificación de los aspectos fisiológicos y bioquímicos que inciden en la efectividad del metilfenidato y la atomoxetina para el tratamiento del TDAH y TDA en adultos.**

El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad es un trastorno del neurodesarrollo que implica diferentes afecciones, siendo la inatención, la impulsividad e hiperactividad las tres más comunes. Las funciones cognitivas por lo general se ven disminuidas debido a variaciones en las estructuras cerebrales y neurotransmisores que se relacionan con el sistema nervioso central y periférico. La terapia farmacológica que se utiliza para tratar este trastorno en adultos se basa en fármacos estimulantes y no estimulantes, los cuales trabajan a nivel sináptico y presináptico, en la corteza prefrontal y asimismo con los principales neurotransmisores también conocidos como catecolaminas las cuales son la dopamina y noradrenalina.

Estudios de la teoría de la mente indican deterioro cognitivo y emocional entre los pacientes con TDAH. Un estudio analizó la correlación anatómica de esta teoría con pacientes con TDAH y se encontró una conexión entre la cognición social y la materia gris de la parte medial del giro frontal superior, siendo esta estructura cerebral la más afectada. A su vez, en las redes límbicas estructurales como la corteza prefrontal dorsolateral derecha, tiene una conexión menor con las estructuras límbicas compuestas por la corteza cingulada subgenual, el putamen, el giro frontal inferior y el área fusiforme de la cara, esto en comparación con individuos sin TDAH. Además, se ha evidenciado una hipoactivación de la amígdala, el estriado ventral, la corteza cingulada subgenual y la corteza orbitofrontal en pacientes con TDAH, mostrando señales reducidas que afectan el reconocimiento de

expresiones faciales y la capacidad de procesar emociones debido a una alta demanda de atención y estímulos<sup>126</sup>.

Así como se estudia el mecanismo de acción de los fármacos en el organismo y los efectos de este, es importante analizar la respuesta a estos por parte de los pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dado que no todos los individuos responden de igual forma; donde unos responden de manera positiva al tratamiento como hay otros que no responden del todo o bien que el efecto no es el esperado. Cuando se habla de un efecto no esperado son los casos en los que en la población estudiada se obtuvo un menor efecto o el efecto inverso al que se esperaba para esa población en específico. Además, otras variables que pueden afectar la efectividad son las tareas que desarrolla el paciente en un ambiente y tiempo determinado; en donde se analiza la respuesta específica a esa tarea sin tomar en cuenta otros estudios en que el medicamento resulta efectivo o bien el paciente responde asertivamente.

El estudio desarrollado por Idrees et al.<sup>127</sup> indica que el sistema nervioso autónomo está ligado a la excitación fisiológica para efectuar tareas y en su equilibrio autónomo un papel clave en la autorregulación y el procesamiento de la atención en los individuos. En el TDAH se da una disfunción autónoma, lo cual da lugar a una hipoactivación y regulación de la excitación más débil que se muestra con deficiencias en la cognición y los niveles de atención. El sistema locus coeruleus-noradrenalina (LC-NA) desempeña un papel importante en el TDAH, ya que el locus coeruleus es un núcleo pequeño situado en el tronco encefálico y es la principal fuente de noradrenalina en toda la corteza que a su vez se proyecta al sistema nervioso autónomo con índices periféricos de excitación autónoma que se han demostrado que se correlacionan con la actividad en el locus coeruleus o sus objetivos aferentes, como la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal.

Como tal, el locus coeruleus constituye un componente fundamental del estado de excitación global del cerebro, preparándolo para la acción cognitiva esforzada. La liberación fásica de noradrenalina apoya la atención centrada en la tarea a lo largo del tiempo, mientras que en situaciones en las que un estímulo es insuficientemente gratificante, la actividad del locus coeruleus cambia a un modo tónico en el que se prioriza la información sensorial entrante, lo que permite el desapego de la tarea actual y la búsqueda de comportamientos alternativos más gratificantes<sup>127</sup>.

La relación entre la excitación, la sintomatología del TDAH y el procesamiento cognitivo se ha relacionado con el funcionamiento del sistema cerebral LC-NA. Específicamente, las personas que tienen el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en relación con los controles, exhiben una liberación tónica crónica de noradrenalina debido a que las neuronas locus coeruleus se activan a frecuencias más bajas. Por lo tanto, el funcionamiento atípico de locus coeruleus – noradrenalina puede conducir a dificultades en las funciones cognitivas características del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, incluida la atención sostenida y el control inhibitorio <sup>127</sup>.

Del mismo modo, existen otros estudios donde se indica que el sistema locus coeruleus – noradrenalina modula la detección de estímulos, así como la reorientación conductual que se requiere para cancelar de manera rápida una acción o tarea. La activación física en el locus coeruleus, la principal fuente de noradrenalina del cerebro, lo cual ocurre en respuesta a eventos salientes y a su vez en la actividad que está estrechamente sincronizada con las respuestas relevantes para accionar o llevar una determinada función <sup>127</sup>.

**Tabla 7. Función de los medicamentos estimulantes y no estimulantes con el Sistema Nervioso comúnmente utilizados para el TDAH**

Medicamento	Clasificación	Mecanismo de Acción	Funciones
<b>Metilfenidato</b>	Estimulante	Actúa bloqueando la recaptación de dopamina y noradrenalina en los sistemas prefrontales.	La eficacia del MPH se ha atribuido a su capacidad para aumentar los niveles de excitación en el sistema nervioso central y autónomo, compatible con el modelo de hipoactivación del TDAH.
<b>Atomoxetina</b>	No estimulante	Un inhibidor selectivo de la recaptación de NA; aumenta los niveles sinápticos extracelulares de NA y DA en la corteza prefrontal.	Aumenta la liberación de NA para mejorar el funcionamiento cognitivo y aumentar los niveles de excitación. Generalmente, produce una reducción de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

**Fuente: Elaboración propia con base a la información de Idrees et al. <sup>127</sup>**

Las proyecciones altamente colateralizadas del locus coeruleus permiten la liberación de noradrenalina en múltiples y distintas regiones cerebrales, lo cual conduce a una alteración de la ganancia o bien la capacidad de respuesta de las neuronas objetivo. La acción de la noradrenalina en

múltiples objetivos puede interrumpir y reconfigurar la arquitectura de la red, promoviendo un cambio en el comportamiento dirigido a objetivos o propósito<sup>128</sup>.

O' Callaghan y et al. <sup>128</sup> en su estudio indican que en adultos sanos y en modelos preclínicos estudiados, en donde se detalla que el aumento farmacológico de los niveles de noradrenalina en conjunto con el inhibidor de la recaptación como lo es la atomoxetina mejora la cancelación de la acción y actividades, esto se conoce a través de la medición en tareas de señal de parada en el individuo, que se relaciona directamente con la impulsividad del individuo.

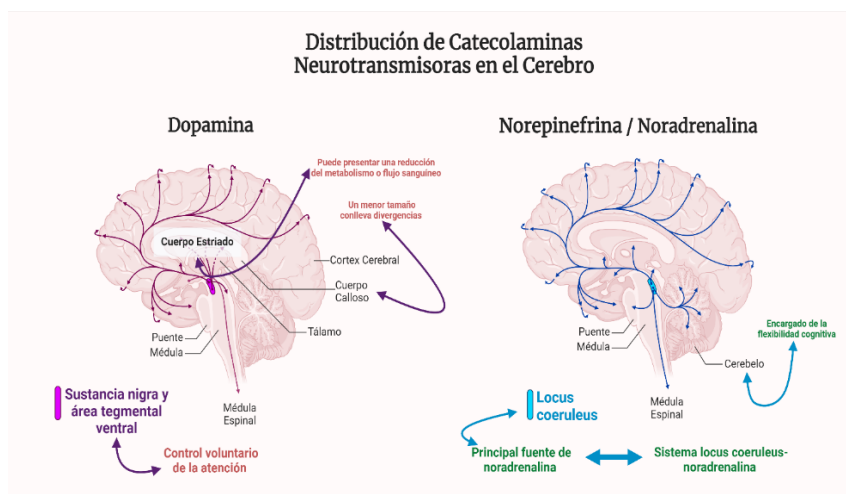
La atomoxetina inhibe selectivamente los transportadores presinápticos de noradrenalina, lo que resulta en un aumento de tres veces en los niveles extracelulares de noradrenalina en la corteza prefrontal. Por lo cual, actualmente está autorizado para tratar los síntomas conductuales y cognitivos asociados con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en pacientes adultos<sup>128</sup>.

A su vez, indican que la red de detención incluye el giro frontal inferior y el área motora presuplementaria, y su conexión excitatoria con el núcleo subtalámico que, a través del globo pálido, aumenta la inhibición sobre la salida talamocortical. En la cual adentro de esta red, la noradrenalina aumenta la excitabilidad cortical, así como la conectividad funcional y la integración de dicha red. En las regiones prefrontales también proporcionan una entrada descendente para modular la zona del locus coeruleus, mediante la cual la noradrenalina prefrontal puede influir en la actividad del locus coeruleus directa e indirectamente. Por su parte, la atomoxetina logra alterar los patrones de activación del locus coeruleus para aumentar la relación fásica-tónica, causando que el locus coeruleus **de mejor manera a** los estímulos relevantes para la tarea que se requiere desarrollar en un momento determinado o requerido <sup>128</sup>.

Se puede incluir el potencial de la atomoxetina para modular la función del locus coeruleus-noradrenalina y con esta mejorar la inhibición de la respuesta, es una opción terapéutica prometedora en distintas enfermedades y trastornos, como lo son el Parkinson y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Trabajos previos que utilizaron tareas de señal de parada demostraron que la atomoxetina puede mejorar la inhibición de la respuesta y potenciar la activación de la red de parada que la acompaña. Finalmente, cabe mencionar que la integridad estructural de la interconexión del locus coeruleus y la noradrenalina explica la variabilidad en las distintas mejoras en la inhibición de la respuesta después del uso de la atomoxetina en pacientes con TDAH. <sup>128</sup>

Los medicamentos estimulantes como lo es el metilfenidato bloquean la recaptación de dopamina y, en menor grado, de noradrenalina, aumentando la concentración de estos neurotransmisores en los sistemas prefrontales, además aumentan la actividad neuronal en LC. Por el contrario, los no estimulantes como la atomoxetina son inhibidores específicos de la recaptación de noradrenalina, que expone un cambio importante de un estado de hiperactividad a un equilibrio autónomo, además en pacientes con TDAH combinado responden mejor a este fármaco y este al ser metabolizado por la CYP2D6 puede alcanzarse aumento en el tono noradrenérgico en los metabolizadores lentos o bien diferencias en la ocupación del receptor en el transportador de noradrenalina, prolongando el efecto del fármaco y controlar los síntomas por más tiempo. <sup>128</sup>

**Figura 16. Distribución de Catecolaminas Neurotransmisoras en el cerebro**



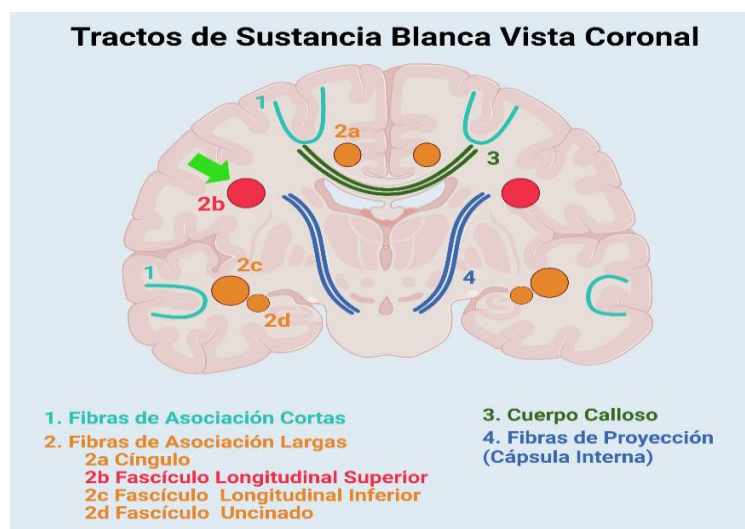
**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Idrees et al <sup>127</sup> y O' Callaghan et al <sup>128</sup> creado con BioRender**

En la Figura 16, se ejemplifican las distintas sustancias o bien catecolaminas implicadas en los mecanismos de acción del metilfenidato y la atomoxetina, en donde ambos comparten una relación con locus coeruleus junto con la noradrenalina. Además, en las principales estructuras cerebrales se indica la principal afectación debido al TDAH; se distinguen por neurotransmisor implicado o la ruta cerebral y a su vez se especifica la conexión entre el área ventral y el control voluntario de la atención a nivel dopaminérgico. Mientras que a nivel noradrenérgico se señala el sistema locus coeruleus – noradrenalina, y como el LC es fundamental para la producción de NA.

Parlatini et al <sup>129</sup> enfocaron su estudio en la relación entre la anatomía de redes cerebrales específicas y la respuesta al metilfenidato en adultos con TDAH. En sus resultados indican que un fascículo longitudinal superior dorsal izquierdo más pequeño, que consiste en la red dorsal de atención puede ser la causa por la cual no responden al tratamiento con este medicamento. Este tamaño de este fascículo está estrechamente relacionado con el mejoramiento de los síntomas de falta de atención como en los de hiperactividad e impulsividad. Cuando la red dorsal de atención izquierda es de un tamaño reducido puede contribuir a la fisiopatología del TDAH en adultos y explica en parte la variación en la respuesta al tratamiento.

Es un hecho que el fascículo longitudinal superior dorsal izquierdo está relacionado con la respuesta al tratamiento, probablemente se explica por su papel en el apoyo a las funciones cerebrales centrales implicadas en el TDAH, como la atención, la memoria de trabajo y el control motor y si existe una diferenciación en la dimensión de este fascículo se vincula a la gravedad de los síntomas y los déficits neuropsicológicos; en la que una reducción en la proporción puede afectar la velocidad de conducción y así mismo la función cerebral. También un desequilibrio por parte de esta estructura perjudica el control voluntario de la atención y conducir a una supresión menos eficiente de la red atencional ventral lateralizada derecha, facilitando la distracción y a su vez ser un obstáculo en la función moduladora del metilfenidato en estas redes; reduciendo la efectividad en el tratamiento.<sup>129</sup>

**Figura 17. Tractos de Sustancia Blanca Vista Coronal**



**Fuente: Elaboración propia con base en la investigación de Parlatini et al <sup>129</sup> creado con BioRender.**

En la figura 17 en el punto 2b señalado con una flecha, se observa la localización del fascículo longitudinal superior dorsal izquierdo, solo que se muestra en un plano diferente (coronal), que está implicado en la disfunción cerebral si sus dimensiones son menores al promedio. Los autores de este estudio puntualizan que esto es un factor ligado a la capacidad de respuesta al tratamiento de manera predictiva; lo cual es importante porque a nivel global se demuestra la eficacia del metilfenidato para mejorar los síntomas, existe una variabilidad individual en la respuesta, y esto afecta los resultados<sup>129</sup>.

Contrariamente a las predicciones, el metilfenidato no afectó de manera consistente a la conducta perseverativa en esta nueva tarea, como lo indica la ausencia de cambios en el rendimiento inverso. Por el contrario, el metilfenidato alteró el rendimiento en la fase de adquisición, de una manera que dependía de la variabilidad individual en la capacidad de memoria de trabajo. Específicamente, el metilfenidato aumentó las tasas de aprendizaje inverso en los participantes con una mayor capacidad de memoria de trabajo. En otras palabras, en individuos con alta memoria de trabajo, el metilfenidato redujo el grado en el que los valores se actualizaban después de un solo resultado, lo que hizo que el aprendizaje fuera más sólido en el contexto probabilístico de la tarea, mejorando así el aprendizaje inicial<sup>130</sup>.

Por el contrario, los participantes con baja memoria de trabajo y baja capacidad de síntesis pueden tener una función de dopamina postsináptica muy sensible, y el bloqueo de los transportadores puede aumentar la duración del impacto postsináptico de las ráfagas de dopamina, aumentando así de forma efectiva la tasa de aprendizaje. La interacción entre los efectos del metilfenidato en el aprendizaje y la capacidad de memoria de trabajo de referencia podría reflejar una modulación de las interacciones entre la memoria de trabajo y las estrategias de aprendizaje de refuerzo<sup>130</sup>.

El estudio realizado indica que el metilfenidato puede desempeñar un papel a través de su acción sobre la transmisión de dopamina o noradrenalina al afectar nuestra capacidad para optimizar la tasa de aprendizaje dada la volatilidad del entorno. Esta hipótesis coincide con los resultados de nuestro otro experimento en los mismos individuos en los que empleamos una tarea diseñada explícitamente para evaluar los efectos sobre el aprendizaje en función de la volatilidad de las contingencias de resultados. En esta tarea de aprendizaje, el metilfenidato redujo de forma adaptativa la tasa de aprendizaje en entornos estables frente a cambiantes<sup>130</sup>.

De la misma manera, la administración de metilfenidato alteraría el aprendizaje de reversión probabilística al cambiar la dependencia de la recompensa previa. Para probar esta hipótesis, se empleó

una nueva tarea de reversión con tres opciones. Sorprendentemente, los resultados no revelaron efectos en la fase de reversión. Sin embargo, un efecto del metilfenidato apareció ya en la fase de adquisición inicial. En línea con estudios previos, este efecto no fue unidireccional entre los participantes, sino que varió con las diferencias individuales en la capacidad de memoria de trabajo inicial: el metilfenidato mejoró el rendimiento y redujo la tasa de aprendizaje en mayor grado en los participantes con mayor capacidad de memoria de trabajo. Asimismo, se plantea la hipótesis de que las mayores demandas de aprendizaje en esta tarea de tres opciones hicieron que apareciera un efecto del metilfenidato en el aprendizaje en lugar de en la flexibilidad<sup>130</sup>.

No obstante, los efectos estimulantes centrales del metilfenidato a nivel bioquímico están asociados con la actividad de la administración de isómeros treos, mientras que los isómeros eritro causan algunos efectos secundarios adversos, la producción de preparaciones más purificadas se convirtió en tema de interés. Por lo tanto, conforme se han desarrollado más generaciones posteriores de este fármaco solo suelen contener los enantiómeros treo en proporciones iguales entre las formas específicas de d- (2R:2'R) y l- (2S:2'S) de la molécula, siendo las más empleadas en la mayoría de las formulaciones que se encuentran en el mercado disponibles. De la misma manera, esto conlleva al desarrollo de fórmulas con mayor grado de alta pureza; que contienen solo d -treo-MPH como enantiómero, lo cual la convierte en la forma más potente de este medicamento<sup>23</sup>.

La disponibilidad de una amplia gama de formulaciones de MPH permite adaptar o personalizar los regímenes de tratamiento a las necesidades individuales de los pacientes, siendo un aspecto relevante para los adultos con trastorno por déficit de atención. así como la composición diversa esto en términos de las proporciones, tanto de los enantiómeros d/l como del contenido de las formulaciones IR:ER dentro del comprimido o de una cápsula, convirtiéndolo en un gran aporte para una mejor aceptabilidad del tratamiento, esto si es comparado con formulaciones IR simples<sup>23</sup>.

Paralelamente, la atomoxetina es un fármaco que se metaboliza mediante el sistema de citocromo P CYP2D6; que en alrededor del 5 % a 7 % de las personas poseen un polimorfismo genético, hace que se metabolice en menor proporción, pero a su vez existe un pequeño número de personas son metabolizadoras ultrarrápidas. Es importante exponer que en los pacientes que son metabolizadores pobres, la vida media de atomoxetina es de diecinueve a veintiuno horas y esto si se compara con un tiempo de cuatro horas y media horas en pacientes metabolizadores extensivos. Los niveles de medicamento en la sangre son mucho más altos para cualquier dosis dada comúnmente.

Aunque no es necesario determinar el genotipo de CYP2D6 antes del tratamiento con este fármaco, estudios de titulación ciega, la cual consiste en un procedimiento utilizado en química con el fin de determinar la molaridad de un ácido o una base; se analizó en metabolizadores lentos y extensivos y se encontró que las dosis de fin de titulación eran casi equivalentes. Lo que sí se sugiere en este estudio es que metabolizadores pobres tienen un poco mejor eficacia y tasas ligeramente más altas de eventos adversos que los metabolizadores rápidos.

La administración de atomoxetina no afecta las propiedades farmacocinéticas de medicamentos concomitantes metabolizados a través de sustratos CYP2D6. Sin embargo, sí se han hallado medicamentos que alteran la función de CYP2D6, como por ejemplo la fluoxetina y la paroxetina, en la que pueden afectar la metabolización de este fármaco no estimulante que tiende a inducir el estado de metabolizador pobre. De diferente manera ocurre en individuos seleccionados, siendo una estrategia potencial para utilizar con el fin de extender la duración del efecto del medicamento y posiblemente mejorar la respuesta en el organismo. El estudio proporciona información sobre la administración de atomoxetina basada en el peso del paciente, con una dosis objetivo de 1,2 mg/kg y un rango de 1,0 a 1,4 mg/kg. En donde se destaca que la medicación es efectiva, independientemente de si se administra una o dos veces al día, manteniendo su efecto durante un período prolongado <sup>131</sup>.

Los autores de esta investigación contrastan dos estudios, uno de ellos fue parte de uno de estos estudios en años anteriores, donde se hicieron ensayos clínicos a corto plazo, el cual concluyó que la duración del inicio del efecto de atomoxetina tiene respuesta temprana de dos a cuatro semanas y predetermina la respuesta final del tratamiento. Sin embargo, el otro estudio realizado en años posteriores por Brukyere y colaboradores, efectuaron ensayos a corto plazo de diez semanas y ensayos de largo plazo de veinticuatro semanas con escalas que medían el comportamiento, la impresión de severidad en los pacientes y otras escalas, basados en datos estadísticos obtenidos constataron que las reducciones de síntomas en semanas posteriores no explican completamente la mejora con el tiempo, planteando que para tener una respuesta del individuo debe utilizar el medicamento por al menos tres meses. A su vez, un tratamiento prolongado puede ser necesario para aquellos pacientes que no muestran una respuesta satisfactoria en las primeras semanas de tratamiento o a fármacos estimulantes <sup>131</sup>.

Se puede inferir que dentro de las ventajas potenciales podrían incluir una duración de acción relativamente más larga, la posibilidad de reducir la dosis de estimulante, evitar la necesidad de una

dosis de estimulante matutina y mejorar el sueño; dado que posee un leve efecto sedante. Sin embargo, también se debe de indicar que existen desventajas potenciales incluyen sedación en caso de que ocurra alguna secuela en los pacientes como es el caso de la frecuencia cardíaca más alta y presión arterial también más elevada, siendo estos dos últimos efectos comunes, tanto en estimulantes como no estimulantes <sup>131</sup>.

Como tratamientos de primera línea, el estimulante metilfenidato y la no estimulante atomoxetina se usan para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, menciona Qu et al; sin embargo, la función de estos fármacos en diferentes tipos de células cerebrales y sus efectos en los genes relacionados siguen siendo en gran medida desconocidos. Para abordar estas cuestiones, se elaboró un proceso para el examen simultáneo del comportamiento de la actividad y las respuestas transcripcionales de *Drosophila melanogaster*, por su similitud en células humanas y esto con el fin de la resolución de célula única después del tratamiento farmacológico. <sup>132</sup>

En un inicio se ha informado que el MPH no solo desempeña un papel en la regulación de la vía dopaminérgica, sino también con noradrenalina; así como también con el 5-HT lo cual es serotonina Glu que corresponde al glutamato e incluso otros procesos celulares más generales. Además, la evidencia previa sugiere que el MPH puede tener objetivos multidimensionales, como receptores para diferentes neurotransmisores. Por lo tanto, además de los genes del receptor dopamina, también se describen varios cambios en el receptor inducidos por fármacos, tanto para metilfenidato como para atomoxetina. De igual manera, se descubrió que muchos tipos de células también expresaron significativamente los genes del receptor para norepinefrina, 5-HT, GABA, Glu y acetilcolina <sup>132</sup>.

El fármaco no estimulante, atomoxetina tiene una alta afinidad y selectividad por norepinefrina, pero poca o ninguna afinidad por otros transportadores o receptores de neurotransmisores en los estudios realizados. Qu et al. <sup>132</sup> puntualizó un patrón similar de MPH y ATX en Octbeta2R, el cual consiste en un receptor beta 2 de octopamina proporcionado, descubrimos que permite la actividad del receptor de octopamina en *Drosophila* y similar en el ser humano donde produce respuestas bioquímicas específicas como el aumento de la síntesis de AMP cíclico (cAMP) y la activación de la fosforilasa. Octbeta2R que también participa en la vía de señalización del receptor acoplado a proteína G activador de adenilato ciclasa y regula positivamente el crecimiento sináptico.

Por lo tanto, el estudio propuso que el AMPc juega un papel importante en la acción de atomoxetina y metilfenidato en el TDAH, respaldado por varios estudios que requieren una atención más exhaustiva. En primer lugar, se encontraron niveles reducidos de expresión del modulador del elemento de respuesta al AMPc con TDAH. En segundo lugar, se muestran comportamientos similares al TDAH, como mayores niveles de actividad física. En tercer lugar, la liberación mejorada de glutamato y la fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc en la serina 133 pueden estar asociadas con el déficit de atención. Con respecto a las diferencias entre los dos fármacos estudiados, se encontró que la expresión a través de la Octbeta1R se redujo dentro de C15 C18 en el grupo tratado con metilfenidato, y también puede inhibir la producción de AMPc a través de G 0 $\alpha$  inhibidora.

El estudio analiza la expresión de receptores de serotonina (5-HT1B y 5-HT1A) después de la administración de fármacos en relación con el TDAH. Se destaca que la reducción en la expresión de 5-HT1B puede influir en el refuerzo de fármacos, la sensibilidad al estrés, el estado de ánimo, la ansiedad y la agresión. Se menciona la interacción anómala entre las neuronas DA y 5-HT en el TDAH, así como la importancia de la regulación de la actividad de DA por parte de la serotonina. Además, 5-HT regula la actividad de DA a través de sus receptores, el receptor de 5-hidroxitriptamina 1B o el receptor de 5-hidroxitriptamina 2A, y su disfunción puede provocar problemas en la "dinámica 5-HT-DA", lo que resulta en síntomas de TDAH, principalmente. Se sugiere un papel crucial del sistema de serotonina en el desarrollo del TDAH, con una estrecha relación entre la 5-HT y la neurotransmisión dopaminérgica. Además, se especula sobre la activación de 5-HT1A en la liberación de DA mediada por MPH en el cerebro <sup>132</sup>.

Por su parte, los genes receptores de GABA y Glu, los cuales pertenecen a los "genes del receptor de aminoácidos". Se observaron cambios de expresión en diferentes tipos de células en el grupo tratado con metilfenidato; sin embargo, casi no hubo diferencias significativas en la expresión en el grupo tratado con atomoxetina, lo que puede sugerir que estos receptores son objetivos para el fármaco estimulante pero no así para el fármaco no estimulante <sup>132</sup>.

Investigaciones previas han demostrado que el TDAH puede estar relacionado con respuestas insuficientes del sistema GABAérgico en el circuito frontoestriatal; por lo tanto, en el estudio se propuso que la inhibición de los genes receptores como GABA-B-R1 puede ser un mecanismo potencial para el

tratamiento del TDAH utilizando metilfenidato. Además, muchos genes receptores de Glu, responden al MPH, lo que respalda su importante papel <sup>132</sup>.

La estructura, función y regulación de la familia del receptor Glu se han estudiado ampliamente, y la evidencia respalda la interrupción de estos mecanismos en los trastornos psiquiátricos, incluido el TDAH. Los estudios de imágenes en niños y adultos con TDAH han revelado niveles aumentados de Glu en la corteza prefrontal y el cuerpo estriado. La evidencia experimental muestra que psicoestimulantes específicos, como la d -anfetamina y la metanfetamina, aumentan los niveles de compuestos glutamatérgicos en el cerebro humano y que los cambios glutamatérgicos predicen el alcance y la magnitud de las respuestas subjetivas a estos fármacos, lo cual se puede presentar con el uso de metilfenidato <sup>132</sup>.

El estudio analiza la expresión de receptores de serotonina después de la administración de fármacos en relación con el TDAH. Se destaca que la reducción en la expresión de 5-HT1B puede influir en el refuerzo de fármacos, la sensibilidad al estrés, el estado de ánimo, la ansiedad y la agresión. Se menciona la interacción anómala entre las neuronas DA y 5-HT en el TDAH, así como la importancia de la regulación de la actividad de DA por parte de la serotonina. Se sugiere un papel crucial del sistema de serotonina en el desarrollo del TDAH, con una estrecha relación entre la 5-HT y la neurotransmisión dopaminérgica. Además, se especula sobre la activación de 5-HT1A en la liberación de DA mediada por MPH en el cerebro <sup>132</sup>.

También hubo una reducción en la expresión de los “genes del receptor de acetilcolina” después del tratamiento con MPH. Por ejemplo, se tuvieron niveles de expresión más bajos en una variedad de grupos de células. Esta expresión más baja no fue obvia en el grupo ATX, lo que también respalda la noción de que el MPH es un inhibidor amplio de los aminoácidos y la acetilcolina en el cerebro. Se han revisado los resultados de muchos ensayos clínicos, revelando que los fármacos nicotínicos suelen ser bien tolerados y presentan solo efectos secundarios de leves a moderados. En general, el número de genes receptores expresados diferencialmente después del tratamiento con MPH es mucho mayor que después del tratamiento con ATX, lo que es consistente con la evidencia existente de que el MPH es un inhibidor mucho más amplio. Los patrones de genes receptores para diferentes neurotransmisores respaldan la opinión de que el MPH también afecta la regulación de OA (NE), 5-HT y Glu, e incluso otros procesos celulares más generales <sup>132</sup>.

La liberación de neurotransmisores requiere la participación de vesículas sinápticas, y una variedad de moléculas y proteínas desempeñan papeles esenciales en la mediación de la unión y liberación de vesículas sinápticas a neurotransmisores. Los genes expresados de manera diferencial (GED) para “Actividad neuronal y sináptica” y “Regulación de la transmisión sináptica”, en donde los GED de los tipos de células en el grupo tratado con MPH cambiaron más ampliamente que aquellos en el grupo tratado con ATX. Además, debe enfatizarse que el nivel de expresión de Hr38 cambió en direcciones opuestas en los grupos tratados con MPH y tratados con ATX. Además, la inactivación de las neuronas dopaminérgicas da como resultado una mayor actividad locomotora y una reducción del sueño, lo que es concordante con el fenotipo humano. La disfunción del complejo SNARE (factor sensible a N-etilmaleimida) y las proteínas relacionadas está involucrada en los trastornos neurológicos y resalta su importante contribución a la patología de varios trastornos neurológicos como el TDAH y la epilepsia, y la evidencia genética y farmacogenética sugiere que también pueden ser objetivos biológicos importantes para estas <sup>132</sup>.

Los estudios de imagen a través de la resonancia magnética funcional (fMRI) de la memoria de trabajo en jóvenes con TDAH en relación con individuos neurotípicos muestran aumentos que consisten en el acoplamiento frontoparietal. Aumento de la conectividad en las redes, las áreas posteriores como las regiones occipitales y entre las regiones occipital y corticoestriado-cerebelosa, así como entre el casco cerebeloso y cerebral en relación con neurotípico. **Los adultos un aumento** en la conectividad en varias redes, como las regiones delanteras inferiores y superiores, el cíngulo dorsal y en la parietalosa de la red del cíngulo en adultos con TDAH. Esta variabilidad de las diferencias de conectividad puede exacerbarse por los procesos conocidos de la maduración funcional del cerebro por los procesos conocidos de maduración funcional del cerebro <sup>37</sup>.

Por último, esto infiere que la bioquímica y la estructura cerebral, junto con los neurotransmisores están estrechamente relacionados en el funcionamiento de los fármacos, tanto estimulantes como no estimulantes a nivel fisiológico y como estos contribuyen a través de su mecanismo de acción al mejoramiento de los síntomas.

## **4.2 Análisis del objetivo II. Comparación de la efectividad del tratamiento con metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA.**

Para efectos del análisis de este objetivo se toma como base los artículos científicos estudiados y previamente analizados, así como estudios clínicos y revisión bibliográfica destacada. El punto central es la efectividad del metilfenidato y la atomoxetina en pacientes adultos con trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

El propósito de la efectividad es lograr los resultados esperados, por ello es importante considerar este aspecto a la hora de tratar con pacientes y siempre buscar el mayor beneficio para el mismo. Los fármacos son de gran ayuda para tratar diversas enfermedades y trastornos, como lo es el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En el cual se recurre a medicamentos estimulantes como no estimulantes, cada uno de ellos posee un mecanismo de acción que lo caracteriza, y por el cual se receta dependiendo del paciente y sus necesidades. La efectividad de este depende en parte del paciente y su adherencia al tratamiento farmacológico.

Generalmente los fármacos estimulantes, también llamados psicotrópicos se usan para contrarrestar los síntomas y limitaciones que manifiestan los pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Donde se enlistan medicamentos como anfetaminas, sulfato de dextroanfetamina, clorhidrato de metilfenidato conocido como metilfenidato, clorhidrato de dexmetilfenidato y modafinilo; los cuales actúan de forma similar, pero a su vez tienen diversos tiempos de acción, dosis y forma de administración. La administración se divide en dos tipos de liberación: la prolongada y la inmediata, en la que el efecto permanece más o menos en el organismo.

Dentro de los fármacos no estimulantes está como principal referente la atomoxetina aprobada por la FDA, dado que cuenta con múltiples estudios clínicos que respaldan la eficacia de su uso para reducir los principales síntomas del trastorno por déficit de atención. También están el bupropión, venlafaxina, desipramina, los agonistas alfa 2, clonidina y guanfacina, de los cuales tienen un nivel de eficacia moderadamente evidenciada.

El metilfenidato es un fármaco estimulante que actúa a nivel del sistema nervioso central que tiene como efecto bloquear la recaptación de dopamina y norepinefrina en la neurona presináptica, lo que conlleva a una elevación de la concentración de dopamina y norepinefrina a nivel extracelular,

resultando un incremento en las concentraciones de catecolaminas causando una mejora en la cognición, la memoria y la impulsividad del individuo.

Por otra parte, como parte del tratamiento farmacológico para el trastorno por déficit de atención está la atomoxetina que no se considera un estimulante del sistema nervioso central, el cual consiste en ser un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, donde aumenta los niveles de dopamina y norepinefrina. A su vez se caracteriza por ser un inhibidor selectivo del transportador de recaptación de norepinefrina, con lo cual presenta acciones mediadas por la potenciación en los niveles de norepinefrina en sinapsis noradrenérgicas.

En cuanto al metilfenidato es el tratamiento más común para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Ha sido estudiado desde hace más de cincuenta años, siendo la efectividad un pilar fundamental a la hora de prescribir este fármaco. Este posee diferentes presentaciones y dosis, como el metilfenidato de liberación inmediata y el de liberación prolongada, uno de ellos es el PRC-063, caracterizado por ser multicapa y su efecto duradero de dieciséis horas.<sup>133</sup>

El medicamento PRC-063 que en Canadá se conoce como Foquest y como Adhansia XR en los Estados Unidos, es una formulación de liberación prolongada de clorhidrato de metilfenidato cuya administración es una vez al día. Se caracteriza por proporcionar un rápido inicio de acción y un control continuo de los síntomas durante todo el período. Después de ser administrado señala concentraciones plasmáticas-tiempo de metilfenidato con un pico inicial a las 1,6 horas y un segundo pico más alto a las 12,5 horas. Luego, los niveles plasmáticos de metilfenidato decrecen lentamente hasta llegar a niveles residuales. El estado de equilibrio en el paciente es alcanzado a los 3 días de dosificación una vez al día.<sup>133</sup>

Aunado a lo anterior, previamente se le aplicó un estudio de doble ciego, controlado y cruzado evaluando el inicio y la duración de la acción de este fármaco en pacientes adultos con TDAH en un entorno laboral controlado y simulado para adultos. En el cual se demostró mejoras estadísticamente significativas en relación con el placebo, se obtuvo una disminución del 39,9 % desde el inicio en las puntuaciones totales en el grupo PRC-063 en comparación con el grupo placebo con 26,9%. Para ello utilizaron la escala ADHD-RS-5 aplicada por un médico, la cual evalúa 18 síntomas de TDAH en una escala de gravedad de 4 puntos, donde las puntuaciones más bajas indican síntomas de TDAH menos graves. Adicionalmente este fármaco fue evaluado mediante estudios de doble ciego y estudio abierto,

en los cuales participaron 333 y 184 respectivamente, en donde la efectividad de cada estudio varió. En el estudio de doble ciego en donde utilizaron un placebo se tuvo una pequeña mejoría, mientras que en el estudio abierto se obtuvo una mejoría considerable en los síntomas y a través de la optimización de la dosis.<sup>133</sup>

En un estudio de doble ciego elaborado por Weiss et al.<sup>133</sup> mostró que al administrarse en diferentes dosis y contrastarlo con un placebo sí mejora la sintomatología del paciente, pero no en niveles muy altos; ya que existía una variabilidad entre las dosis suministradas. El diseño aleatorizado, de dosis fija y en paralelo no es óptimo para informar una mejora general en todas las dosis, se trata de una mejora sólida en comparación con ensayos similares. En cambio, en el estudio abierto se mantuvo una dosis fija que se iba optimizando según cada paciente, donde se lograba una mejoría en los síntomas y una mayor eficacia al dar una dosis individualizada.

Un aspecto de suma importancia en la investigación realizada por Weiss et al.<sup>133</sup>, consiste en que los individuos a los cuales se les suministró una dosis muy baja, no optimizada ni individualizada, los síntomas no se mitigaban o lo hacían en niveles muy bajos, en donde el placebo mostró mejores porcentajes de efectividad y a su vez disminuyó la probabilidad de medir una respuesta clínicamente significativa dentro de una población relativamente pequeña, asignados al azar a una dosis inadecuada a sus necesidades.

La optimización de la dosis individualizada demostró que los participantes, al obtener el máximo efecto de la medicación mayor van a garantizar una mejor eficacia. A su vez la evolución temporal de la mejora continua en el estudio abierto coincidió con la evolución temporal del protocolo de optimización de la dosis, infiere que la mejora continua que fue observada se basó en que los participantes recibieron una dosis adecuada y no en un retraso en el inicio de la eficacia.

Los estudios realizados demostraron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un nuevo tratamiento con metilfenidato de liberación multicapa de dieciséis horas sobre los síntomas centrales del TDAH, y el potencial de una mejora máxima con la optimización de la dosis. Donde hubo una buena tolerancia y con efectos adversos reducidos comparable con otros tipos de metilfenidato y estimulantes; también se demostró que existe un beneficio con las formulaciones de dieciséis horas que cubren la duración de un día típico de adulto, sin los desafíos de tener que aumentar con dosis adicionales de estimulantes<sup>133</sup>.

Otro estudio realizado por Roberts et al.<sup>134</sup>, se tomaron en cuenta distintos fármacos estimulantes dentro de estos el metilfenidato y se evaluaron a través de diversos estudios previos agrupándolos por fármaco utilizado, dosis, participantes, tareas utilizadas y realizadas por los individuos, así como los resultados, de los cuales se recopilarán aquellos estudios que se relacionen con el metilfenidato contra un placebo.

**Tabla 8. Efectividad del Metilfenidato en tareas específicas según distintos estudios**

Dosis /Tiempo postadministración	Participantes/ Edad / Género	Tarea	Resultado
<b>0,25 mg/kg</b>	<i>n</i> = 24 (50% mujeres, edad media 23,38±2,4)	Escucha dicótica con atención enfocada	Escucha dicótica con atención enfocada
<b>40 mg / 90 min</b>	<i>n</i> = 9 (edad media 22,56 ± 2,6), placebo <i>n</i> = 9 (edad media 22,22 ± 2,59)	Generación de números aleatorios, intervalo de dígitos inversos, y de operaciones, atención visual	No se observaron diferencias en ninguna tarea.
<b>0,5 mg/kg / 120 min</b>	<i>n</i> = 25 (60 % mujeres, edad 23,92 ± 2,88)	Tarea de flanqueadores	Redujo los conflictos entre flanqueadores
<b>0,5 mg/kg / 120 min</b>	<i>n</i> = 28 (57,14 % mujeres, edad media 23,89 ± 2,79)	Ir no ir	Sin efecto general sobre el control inhibitor
<b>40 mg / 60 min</b>	<i>n</i> = 16 (56,3% mujeres, edad media 23,44±4,13), placebo <i>n</i> = 16 (43,8% F, edad media 23,56±5,82)	Prueba de aprendizaje de objetos de Kendrick	El rendimiento del procesamiento de la información no se informa
<b>10 mg / 150 min</b>	<i>n</i> = 12 (0 % mujeres, edad 16, 21–35 años)	Stroop, avance de dígitos, recuperación de imágenes	No se informaron diferencias significativas en ninguna medida.
<b>30 mg / 90 min</b>	<i>n</i> = 40 (0% mujeres, edad 24,3 ± 5,6)	Expectativa temporal continua	Rendimiento significativamente mejorado vs el placebo
<b>20 mg</b>	<i>n</i> = 100 (50% mujeres, edad 21,5 ± 2,31)	Tarea de selección de demanda	No se observaron diferencias entre condiciones.
<b>20 mg / 45 min</b>	<i>n</i> = 39 (52,63 % mujeres, edad 25,36 ± 3,88)	Fluidez verbal	No se encontraron diferencias
<b>20 mg / 180 min</b>	<i>n</i> = 20 (60% mujeres, 21,6 años, 19-28,4 años)	Tarea de atención visoespacial	Rendimiento de tareas mejorado
<b>40 mg / 150 min</b>	<i>n</i> = 16 (37,5 % mujeres, edad 24,6)	N-back, control inhibitorio, vigilancia, función psicomotora, lapso de atención.	Comparación entre el fármaco y placebo no reportada.
<b>40 mg / 150–270 min</b>	<i>n</i> = 19 (0% mujeres, edad 23,4 ± 5,4)	Retiro inmediato, diferido, reubicación de objetos, señal de alto,	Mejóro la recuperación retardada y el rendimiento de la señal de parada.
<b>20 mg / 90 min</b>	<i>n</i> = 15 (6,67 % mujeres, edad 38,9 ± 7,1)	Efecto estroboscópico	No se observaron diferencias de rendimiento
<b>30 mg / 90–150 min</b>	<i>n</i> = 27 (0% mujeres, entre 18 y 35 años)	Ir no ir	Mejóro el rendimiento de inhibición vs placebo, atomoxetina
<b>30 mg /150-180 min</b>	<i>n</i> = 24 (0 % mujeres, edad 18-35)	Tarea de señal de stop	Mejóro el rendimiento de la señal de parada
<b>0,2 mg/kg / 60 min</b>	<i>n</i> = 23, aunque no todos completaron cada tarea (52,17 % mujeres, de 25 años, 21-39).	Intervalo de dígitos hacia atrás, búsqueda paralela, búsqueda en serie.	Mejóro el rendimiento en la orientación hacia la atención espacial.
<b>40 mg / 90 min</b>	<i>n</i> = 16 (0% mujeres, edad 23,6 ± 3,6)	Tarea de señal de stop	Reducción del tiempo de reacción a la señal de parada después del fármaco vs el placebo.
<b>20 mg /60 min</b>	<i>n</i> = 13 (61,54% mujeres, edad 28±3,5)	N-back	Mejóro el rendimiento en el n-back en relación con las respuestas.
<b>1 cápsula x mg / 60 min</b>	<i>n</i> = 27, placebo <i>n</i> = 27	Tarea de regulación de la letra modificada.	Fármaco redujo el tiempo de reacción en y mejoró la precisión, vs el placebo.

<b>20 mg / 120 min</b>	<i>n</i> = 11 (54,54 % mujeres, edad 29,7 ± 4,8)	Memoria de trabajo visual serial	No mejoró el desempeño en la tarea
<b>20 mg / 60 min</b>	<i>n</i> = 19 (50 % mujeres, edad 20,9, 19-24,4)	Intervalo de dígitos hacia atrás	No afectó el rendimiento en la amplitud de dígitos
<b>20 mg / 60 min</b>	<i>n</i> = 12 (52,63 % mujeres, edad 24, 19-27)	Recuerdo inmediato, recuerdo diferido	No afectó el rendimiento en estas tareas de memoria

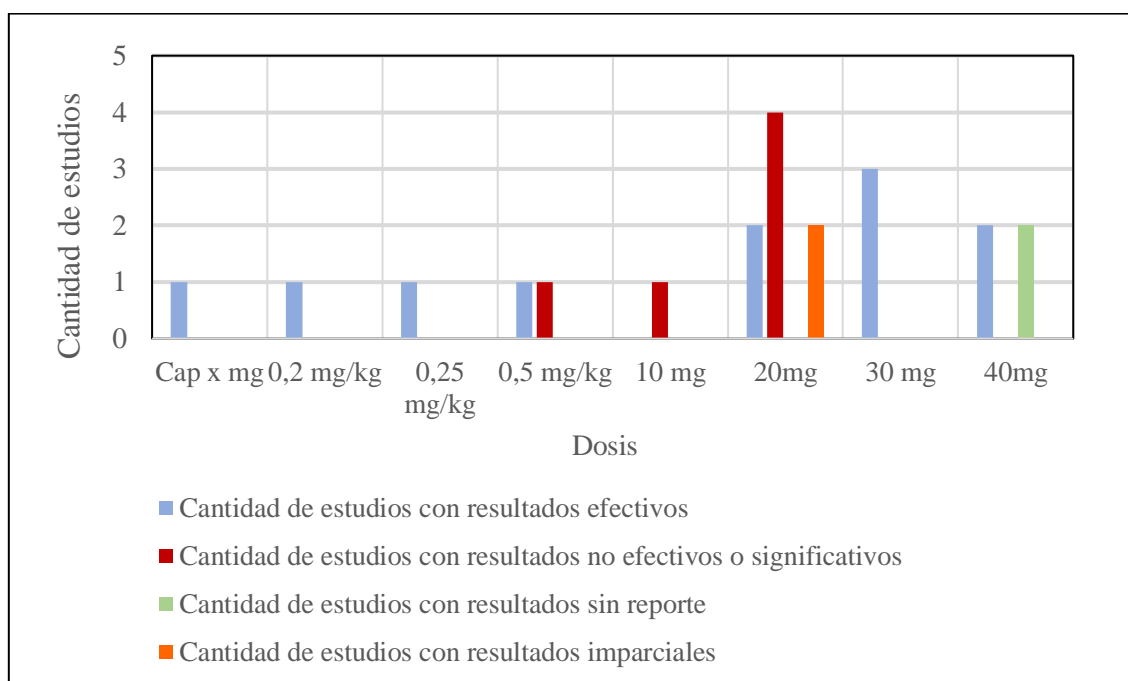
*n*: Número de participantes, muestra del estudio

**Fuente: Elaboración propia con base a la información de Roberts et al.<sup>134</sup>**

Se aprecia en la Tabla 8, la variabilidad en la efectividad según la dosificación, y a su vez el tiempo luego de la administración al momento de desarrollar las asignaciones cognitivas específicas en donde en su mayoría prevaleció una mejoría ante la sintomatología del déficit de atención e hiperactividad. A su vez se observa que en gran proporción de los estudios la población femenina tuvo mayor porcentaje en las distintas investigaciones; no obstante, la población masculina también fue crítica en el estudio general, donde prevalecieron pacientes adultos jóvenes rondando los veinte a treinta y cinco años, con edades mayoritarias entre veintitrés a veintisiete años de los veintidós estudios analizados.

Así mismo se logra interpretar los datos acerca de la efectividad de los veintidós estudios, donde al cuantificarlo mediante un gráfico según la dosis y si esta es efectiva o no, sin tomar en cuenta la tarea específica que realizaron los participantes de los estudios; se obtiene un resultado favorable en la que cada dosificación tiene efectos beneficiosos a gran escala que efectos nocivos o imparciales. Los resultados obtenidos se muestran en el siguiente gráfico con base en la Tabla 8 de este apartado. Es importante detallar cuáles tareas son las que más se evalúan en este estudio, por lo tanto, se diseñó el Gráfico 1, con el fin de ejemplificar cuáles funciones ejecutivas son las más estudiadas y cuáles son las tareas y resultados de estas.

**Gráfico 1. Efectividad del metilfenidato basado en distintos estudios según dosificación**



**Fuente: Elaboración propia con base en la Tabla 8 y la información de Roberts et al.<sup>134</sup>**

Del Gráfico 1 se logra visualizar que en dosificaciones pequeñas, según el peso del individuo para medir la efectividad, donde la mayoría tiene como resultado una efectividad positiva, en la que prevalecen tareas de atención enfocada mediante la escucha, evaluación del flanqueo e intervalos numéricos. Mientras que la dosis de 20 mg es la que presenta una fluctuación considerable en los datos, ya que los resultados son inefectivos o poco y significativos en los estudios realizados y a su vez refiere imparcialidad en donde la efectividad no es definida; así como se observó que hubo dos resultados de mejora, lo cual evidencia **que en dos casos la efectividad**. Las tareas que realizaron los pacientes involucraban la fluidez verbal, selección de demanda, el efecto estroboscópico que analiza un efecto óptico que se da al iluminar mediante destellos un objeto donde este se mueve periódicamente y de manera rápida, y la memoria de trabajo visual serial la cual no mostró cambios significativos; en

comparación con atención visoespacial que mostró un rendimiento mejorado. Luego se investigaron dos estudios en los cuales se estudiaba intervalos de dígitos en retroceso y recuerdos inmediatos y diferidos, que evidenciaron una posición neutral debido a que no hubo una afectación directa ni positiva ni negativa.

En los tres estudios realizados con una dosis de 30 mg denota un resultado efectivo en cada uno de ellos, siendo medido el desarrollo de tareas de expectativa temporal, precisión para detenerse e inhibición de movilización; esto con un rendimiento superior al placebo y en comparación con otro fármaco no estimulante como lo es la atomoxetina. Por último, los estudios desarrollados con una posología de 40 mg exponen tanto efectividad como incertidumbre en las tareas analizadas; dado que dos de los estudios mostraron mejorías en el rendimiento y dos no tuvieron un reporte de los efectos o impactos en la efectividad.

Además, en la investigación de Roberts et al.<sup>134</sup>, se desarrolla un estudio por medio del metaanálisis en el cual se evalúan las principales afectaciones del trastorno por déficit de atención e hiperactividad como el control inhibitorio, memoria de trabajo espacial, recordar, atención selectiva y sostenida; a través de estudios publicados en Scopus y PubMed. En términos generales se indica que el metilfenidato mejora el rendimiento cognitivo en relación con los controles. Este fármaco posee efectos fuertes sobre la cognición, siendo estos de pequeños a moderados y limitados al recuerdo el control inhibitorio y la atención sostenida.

Los estudios realizados por Roberts et al.<sup>132</sup>, detallan una cierta cantidad de tareas a realizar por el individuo, en donde según la función ejecutiva se asignan trabajos para elaborar, y a su vez se hace una medición del resultado de la ejecución de esta con una breve descripción de lo que se espera como respuesta por parte del paciente. Estas tareas son enfocadas en la disfunción ejecutiva que se presenta en el trastorno por déficit de atención y con ello miden la gravedad de la afectación.

**Tabla 9. Tareas según función ejecutiva con medición de resultados por cada trabajo**

Función ejecutiva	Tarea	Medida de resultado
	Estroboscópico	Costo del tiempo de reacción ante interferencias *; Tiempo de reacción en ensayos incongruentes*
	Generación de números aleatorios	Errores*
	Flanqueadores de Eriksen	Costo del tiempo de reacción a interferencias*, errores en ensayos incongruentes*

<b>Control Inhibitorio</b>	Ir no ir	Errores de comisión*; probabilidad de inhibición
	Prueba de rendimiento continuo de Conners	Errores de comisión*
	Tiempo de reacción a la señal de parada	Tiempo de reacción de la señal de parada * y % correcto
	Torre de Londres	% correcto en el nivel 5; promedio de intentos *; tiempo*
	Torre de Hanoi	Tiempo hasta la finalización (segundos)*
	Atención sostenida a la respuesta	Errores de comisión*
<b>Traspuesta</b>	Prueba de trazado de rutas - B	Elementos correctos, tiempo para completar*
	Clasificación de tarjetas de Wisconsin	Errores perseverantes*
	Prueba de cambio de conjunto de dimensión	Errores*
	Deterioro cognitivo y funciones ejecutivas	Errores*
	Medias de Cambridge	Número correcto
<b>Adaptación /Actualización</b>	Intervalo de dígitos hacia atrás	Número correcto
	Sumas de intervalos de operación	Número correcto
	Bloques Corsi al revés	Artículos retirados correctamente
	Tarea n-back	Errores de omisión*
	Tarea n-back	% correcto
	Actualización de números	Tasa de error*
<b>Acceso</b>	Fluidez verbal	Número correcto
	Prueba oral controlada de asociación de palabras	Número correcto
<b>Memoria de trabajo espacial</b>	Memoria de trabajo espacial	Tiempo de reacción inmediato y retardado*; Errores*,
	Prueba de sustitución de símbolos de dígitos	Número correcto; % correcto
	Memoria de trabajo espacial CANTAB	Número correcto; puntuación de estrategia
	Reubicación de objetos	% correcto
	Reconocimiento de elementos de Sternberg modificada	Exactitud
	Correspondencia diferida visoespacial con la muestra	Tasa de error de 8 segundos*
<b>Memoria de trabajo verbal</b>	Memoria de trabajo verbal	Número correcto
<b>Planificación/ Toma de decisiones</b>	Memoria de trabajo verbal	Puntaje total
	Recuerdo episódico lógico	Puntuación de recuerdo diferido
	Prueba del zoológico	Puntuación de planificación correcta
	Batería cognitiva de consenso de matrices: razonamiento	Número correcto
<b>Atención Selectiva</b>	Figuras incrustadas en grupo	Número correcto
	Tiempo de reacción de atención selectiva	Cambio del tiempo de reacción respecto al valor inicial*
	Competencia de respuesta de Eriksen	Precisión en condiciones incompatibles
	Prueba de trazado de rutas - A	Tiempo de reacción*
	Prueba de atención visual (selectiva)	Tiempo de reacción*
	Búsqueda paralela	Errores*
	Búsqueda en serie	Errores*
	Tarea de alerta	Tiempo de reacción de alerta fásica*
	Tarea de red de atención	Tiempo de reacción al efecto de alerta*
Batería cognitiva de consenso de matrices	Tiempo de reacción de vigilancia*	
	Vigilancia digital	Tiempo de reacción*

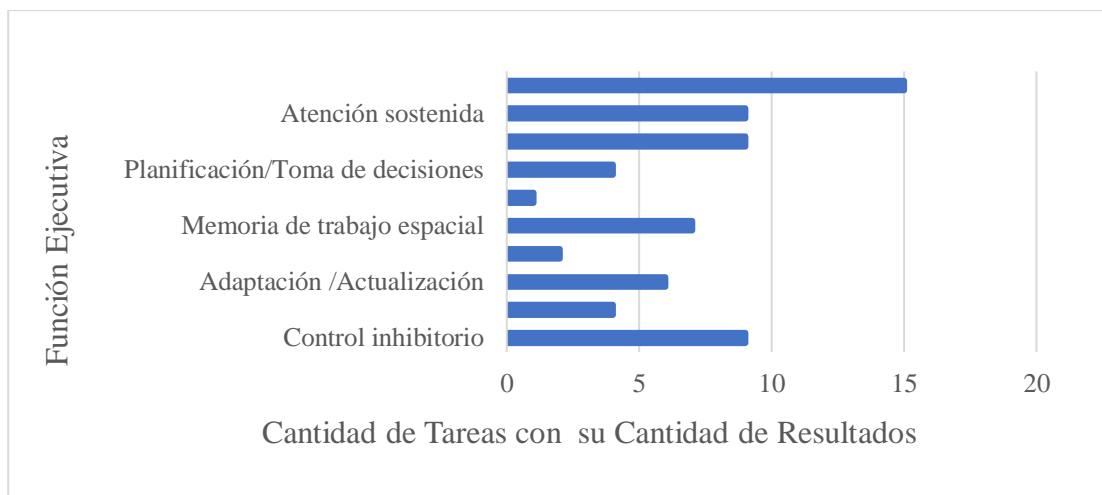
<b>Atención Sostenida</b>	Prueba del reloj Mackworth	Exactitud
	Prueba de rendimiento continuo de Conners	Tiempo de reacción*, Errores de omisión y estándar del tiempo de reacción*
	Prueba de atención visual (sostenida)	Tiempo de reacción*
	Expectativa temporal continua	Proporción de respuestas correctas
	Desempeño continuo de 5 opciones	D-prime
	Procesamiento rápido de información visual	Latencia*
	Prueba de atención sostenida a la respuesta	Tiempo de reacción*
	Regulación de la letra e modificada	Variabilidad del tiempo de reacción*
<b>Recordar</b>	Aprendizaje de retroalimentación	Precisión en el aprendizaje
	Aprendizaje de objetos de Kendrick	Objetos recordados correctamente
	Intervalo de dígitos hacia adelante	Número correcto
	Recuerdo de imagen	Número correcto
	Memoria facial	Número correcto
	Recordatorio de palabras	Número correcto
	Batería cognitiva de consenso de matrices	Aprendizaje verbal correcto, aprendizaje visual correcto
	Aprendizaje de asociados en pares	Errores totales ajustados*; promedio de ensayos hasta el éxito*
	Memoria de reconocimiento verbal	Puntuación de recuperación inmediata
	Retirada inmediata	Número correcto; % correcto
	Retirada diferida	Número correcto; % correcto
	Reconocimiento de palabras con retraso	% correcto
	Alcance espacial	Durar
	Reconocimiento de patrones	Número correcto
	Recordatorio de la historia de Woodcock Johnson	Resultado en escala

\*: Una puntuación más alta refleja un peor rendimiento.

**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Roberts et al.<sup>134</sup>**

La información de la Tabla 9 basada en la investigación de Roberts et al.<sup>134</sup> demuestra activamente una relación entre las funciones ejecutivas y sus resultados. Entre las principales funciones relacionadas al TDAH están el control inhibitorio, la traspuesta, adaptación, acceso, memoria de trabajo espacial y verbal, planificación o toma de decisiones, atención selectiva y sostenida y, por último, el recordar. Las medidas utilizadas en el análisis se seleccionaron según la relación de la discusión entre el receptor de antígeno quimérico y el manejo de contingencia sobre qué medidas reflejan el mejor rendimiento.

**Gráfico 2. Funciones Ejecutivas Analizadas con sus Tareas y Resultados**



**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Roberts et al.<sup>134</sup>**

Como se logra observar en el Gráfico 2, las funciones ejecutivas a las cuales se les realizan una mayor cantidad de tareas para su evaluación son recordar, la atención sostenida, la atención selectiva y el control inhibitorio, donde parte de los resultados lo que evalúa es un porcentaje de error, asertividad, tiempo de reacción, exactitud y el aprendizaje, tanto preciso como visual y verbal. La memoria de trabajo espacial tiene una gran cantidad de tareas evaluadas en donde se destacan la exactitud y los tiempos de reacción inmediato y retardado. Tanto la planeación o toma de decisiones como la traspuesta empataron en las tareas valoradas con un total de cuatro. Por otra parte, las funciones que poseen una menor cantidad de tareas estudiadas son la memoria de trabajo verbal siendo esta la menos evaluada, luego la función de acceso con dos tareas puntuales evaluadas, la fluidez verbal y prueba oral controlada de asociación de palabras.

La efectividad de un fármaco es crucial para su utilización, y mejora de las afecciones de los pacientes, el metilfenidato ha sido ampliamente estudiado, en Alemania el primer medicamento en ser aprobado para adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad fue el Medikinet, el cual es de liberación prolongada, donde le han realizado amplios estudios, pero pocos estudios no intervencionistas los cuales investigan la eficacia y seguridad de un fármaco en un grupo muy heterogéneo de individuos, en donde se permite juzgar en condiciones reales observadas en la práctica clínica habitual. A raíz de ello el objetivo de este estudio fue recopilar más conocimientos sobre el uso de metilfenidato y su eficacia, así como su tolerabilidad en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad recién diagnosticado <sup>135</sup>.

El estudio elaborado por Retz et al.<sup>135</sup>, basó sus criterios de valoración primeramente la evaluación del médico basada en la eficacia con el cambio en la impresión clínica global. Y como criterio de valoración secundario fue la autoevaluación por parte del paciente donde se aplicó un autodiagnóstico Wender-Reimherr dividido en visita 1 y visita 2, así como la tolerabilidad y la dosificación administrada de metilfenidato y seguridad.

La eficacia terapéutica o bien índice de eficacia con relación al cambio en la impresión clínica global en este estudio se calificó como "muy buena" en 171 pacientes representando un 40,9 % con remisión completa o casi completa en la mayoría de la sintomatología. En 176 pacientes señalando valores porcentuales de 42,1 % mostraron una mejoría significativa con remisión parcial de los síntomas, se observó una ligera mejoría que requirió tratamiento adicional en 60 pacientes con un valor porcentual de 14,3% y finalmente 11 pacientes representando un 2,6% se consideraron "sin cambios" o "deteriorados", según los datos están ligados a los efectos adversos categorizados desde ninguno, irrelevantes, relevantes y dominantes<sup>135</sup>.

Este estudio observacional demostró una visión transversal completa de la rutina clínica diaria con descubrimientos importantes, pero a su vez no se evaluó una relación de causa y efecto; siendo esta la principal limitación. La severidad del trastorno por déficit de atención e hiperactividad se mejora por medio de la terapia farmacológica con metilfenidato en la práctica clínica diaria, siendo uno de los hallazgos más relevantes del estudio y asimismo confirma el perfil de eficacia y seguridad asertivo para tratar a adultos con TDAH en la práctica clínica diaria, como ya se había documentado anteriormente en otros estudios.<sup>135</sup>

El análisis precedente de la exploración por Radonjić et al.<sup>136</sup> en la que a través de quince estudios incluidos en el metaanálisis del examen con respecto a la eficacia de atomoxetina en comparación con placebo, los cuales no proporcionaron resultados destacables. El metaanálisis mostró que la atomoxetina produjo reducciones significativamente más grandes en síntomas de TDAH que el placebo y las tasas promedio de abandono por todas las causas que viene siendo la aceptabilidad fueron del 34,9 % y del 27,6 % para la atomoxetina y el placebo respectivamente, mientras que las tasas de abandono debido a efectos secundarios que es la tolerabilidad arrojaron resultados del 9,3% y del 3,6% para la atomoxetina y el placebo en ese orden.

Los metaanálisis que investigaron la aceptabilidad y tolerabilidad de la atomoxetina en comparación con placebo mostraron que este tipo de no estimulante fue menos tolerable y aceptable que el placebo. No se detectó heterogeneidad estadísticamente significativa para ninguno de los metaanálisis sobre tolerabilidad o aceptabilidad. No se detectó sesgo de publicación para ambos metaanálisis <sup>136</sup>.

El TDAH, el metilfenidato y la atomoxetina tienen un tamaño de efecto comparable en términos de reducción de síntomas evaluados clínicamente. La superposición de los intervalos de confianza limita la capacidad para interpretar si alguno de estos medicamentos no esteroidales es más efectivo que los otros. Importante, como este metaanálisis se centró en datos agregados, no puede proporcionar información que sea informativa a nivel individual de paciente. Hasta que estén disponibles más estudios, cuando se elijan medicamentos no esteroidales, los clínicos deberían considerar las características individuales de los pacientes y otros efectos clínicos potenciales del medicamento. La atomoxetina se ha utilizado fuera de la etiqueta para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. <sup>136</sup> Asimismo, los datos obtenidos concuerdan con estudios previos que demostraron que la atomoxetina tenía una aceptabilidad y tolerabilidad más baja que el placebo, pero un tamaño de efecto de tolerabilidad similar a las anfetaminas y el metilfenidato <sup>136</sup>.

Ambos fármacos son efectivos, pero esto siempre dependerá del individuo y cómo reaccione este ante su terapia farmacológica, que debe estar sustentada y bien valorada por un especialista. También es importante explicar cómo actúan estos fármacos y con ello el paciente logre comprender más sus síntomas y cómo mitigarlos.

#### **4.3 Análisis del objetivo III. Determinación de posibles efectos adversos y tolerabilidad del metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA.**

Se conoce que cada fármaco tiene efectos secundarios en el organismo y esto varía según cada individuo, sin embargo, los psicoestimulantes en general se caracterizan por producir efectos comunes como lo es cefalea en más del 30 % de la población que es tratada con este tipo de fármacos, así como insomnio, náuseas, pérdida del apetito y taquicardia. El metilfenidato suele generar síntomas como el insomnio, siendo este el más común, seguido de cefalea, irritabilidad, también se pueden presentar problemas endocrinos como pérdida de peso, pérdida de apetito, xerostomía y náuseas. Este fármaco

no genera dependencia física en dosis terapéuticas, pero si es consumido por largos períodos puede generar dependencia psicológica y tolerancia a los efectos secundarios<sup>137</sup>.

El síntoma o efecto adverso más común que presentan los pacientes con TDAH es el insomnio, en donde al haber un incremento en los niveles de dopamina y norepinefrina por parte del medicamento aumentan la vigilia y conducen a un mejor rendimiento en tareas que requieren vigilancia y conciencia mental, pero esto a su vez puede llegar a causar una disminución de la necesidad de dormir o alteraciones del sueño.<sup>138</sup>

Por otra parte, se han realizado estudios para evaluar si este medicamento representa un riesgo a nivel cardíaco en donde se reconoce que tiene repercusiones a nivel cardíaco si su uso es por un período prolongado, no obstante este no implica un riesgo elevado para el paciente; se debe evaluar cada caso en particular y se debe evaluar el costo beneficio del individuo; así como si existen antecedentes previos de enfermedades cardíacas<sup>139</sup>.

A su vez se ha demostrado que un alto consumo de este fármaco puede significar un riesgo a nivel hepático, dado que este se metaboliza ampliamente en el hígado y tiene muchas interacciones entre fármacos y suele elevar aminotransferasas séricas tras un uso prolongado que en un bajo porcentaje y en un escenario muy raro puede provocar ictericia y síntomas asociados cuando es administrado vía intravenosa; por el contrario por vía oral el riesgo es aún menor<sup>112</sup>.

Asimismo, se tiene información que el tratamiento con estimulantes en pacientes adultos con trastorno de déficit de atención con hiperactividad se debe de tener en cuenta la posible elevación del ritmo cardíaco y la presión arterial que se asocia con el aumento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares con el envejecimiento, lo cual es de suma importancia. Aunque no hay evidencia de que la tasa de muertes cardíacas relacionadas con la terapia con estimulantes sea superior a la de la población general no tratada, los estudios metaanalíticos han demostrado que hay un leve aumento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el tratamiento con estimulantes. En un metaanálisis estudiado por los autores de esta investigación se logró observar un aumento promedio de 5,7 latidos cardíacos por minuto en pacientes de edad media tratados con metilfenidato o anfetamina, y además se informaron casos en los que hubo un aumento clínicamente relevante en la frecuencia cardíaca durante la terapia farmacológica<sup>140</sup>.

Lo cual nos lleva a que antes de iniciar un tratamiento médico con estimulantes, se debe realizar una evaluación física, en cualquier caso, se debe medir el pulso y la presión arterial, así como el peso corporal, y prestar especial atención a los signos de enfermedad cardiovascular del paciente. Si se realiza un ajuste de dosis, es importante medir el pulso, la presión arterial y el peso corporal o índice de masa corporal, después de hacer un cambio en la terapia, así como realizar controles regulares cada 6 meses en caso de un tratamiento prolongado.<sup>140</sup>

Tal cual se mencionó anteriormente, los fármacos estimulantes poseen efectos secundarios indeseados y contraindicaciones y esto también ocurre en el tratamiento con estimulantes. Este tipo de medicamentos suelen ser bien tolerados por los adultos, aunque pueden producir efectos secundarios indeseados, la causa de ello radica en el mecanismo de acción simpatomimético de estas sustancias. En la mayoría de los pacientes con TDAH, son leves a moderados, dependiendo de la dosis y sobre todo, en el comienzo del tratamiento, por lo que es recomendable aumentar gradualmente la dosis en la fase de inicio del tratamiento<sup>140</sup>.

Anteriormente se mencionaron ciertos efectos secundarios del metilfenidato que dentro de los más comunes se encuentran la reducción del apetito, que puede llevar a una pérdida de peso, problemas para dormir y dolor de cabeza, así como un aumento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Los problemas para dormir suelen ser dependientes del momento en que se tomen los medicamentos, ya que algunos de los pacientes con TDAH informan de una mejoría del sueño y especialmente del ingreso al sueño durante el tratamiento con estimulantes<sup>140</sup>.

No obstante, también existen las contraindicaciones para el tratamiento con estimulantes como una hipersensibilidad conocida a estos fármacos o la administración concurrente de inhibidores de monoaminoxidasa. Lo recomendado es que debe haber un intervalo de dos semanas después de tomar MAO-inhibidores. Otras contraindicaciones incluyen psicosis, depresiones severas, enfermedades cardiovasculares graves como arritmias cardíacas, hipertensión moderada a severa, angina de pecho e hipercolesterolemia<sup>140</sup>.

La eficacia del MPH en adultos con TDAH se puede considerar bien documentada en el contexto de varios metaanálisis de estudios de tratamiento controlados y aleatorizados. Los valores de efecto observados en adultos son, en general, más bajos que los encontrados en niños y adolescentes. Los

efectos metaanalíticos varían entre 0,42 y 0,9 y demuestran una eficacia significativa del MPH en el síntoma central del TDAH con distracción, hiperactividad e impulsividad <sup>140</sup>.

No obstante, la consideración aisladamente de los efectos inmediatos de los estimulantes y no estimulantes no es suficiente para abarcar todos los efectos importantes de la terapia. Se pregunta si también se pueden lograr mejoras en síntomas secundarios del TDAH comunes en adultos, como la regulación emocional y la desorganización en el día a día. Como objetivos superiores de la terapia son fundamentalmente la funcionalidad cotidiana y la calidad de vida del paciente <sup>140</sup>.

En este sentido, se han encontrado reducciones significativas en la regulación emocional después del tratamiento con MPH. Según un metaanálisis de nueve estudios de tratamiento, se mostró un efecto moderado en fenómenos de regulación emocional. Los estimulantes también mejoran la funcionalidad cotidiana y la calidad de vida <sup>140</sup>.

Además, se ha demostrado que el tratamiento con estimulantes en adultos con TDAH también puede mejorar la funcionalidad cotidiana y la calidad de vida. Esto significa que el tratamiento con estimulantes no solo reduce síntomas, sino que también puede generar efectos positivos sin necesidad de intervenciones psicosociales adicionales para mejorar la forma en que las personas viven su vida diaria y su satisfacción vital <sup>140</sup>.

La eficacia farmacológica ha sido objeto de investigación fuera del contexto de estudios controlados. Se han examinado los efectos del tratamiento en diferentes aspectos funcionales cotidianos. Según un estudio sistemático que revisó las investigaciones sobre el éxito académico, antisocialidad, uso de sustancias, funcionalidad social y confianza en sí mismo, los pacientes tratados presentaron un curso más favorable que los pacientes no tratados con TDAH farmacológicamente <sup>140</sup>.

Cada vez hay más pruebas que sugieren que el TDAH y la ansiedad tienen una relación compleja, como que un trastorno conduce a la aparición de otro o afecta el curso de otro. En la presente revisión, nos centramos en las características superpuestas de la coocurrencia del TDAH y el trastorno de ansiedad, y se analizará cómo la comorbilidad del trastorno de ansiedad conduce a desafíos de diagnóstico y tratamiento en pacientes con TDAH, teniendo en cuenta el conocimiento acumulado disponible. Se planteó como primera hipótesis sobre la relación de que ambos trastornos son entidades fisiopatológicamente distintas que se superponen por casualidad. Sin embargo, también se sugiere que

la frecuencia de esta comorbilidad es demasiado alta para explicarse solo por el azar o el sesgo de derivación <sup>141</sup>.

Como una segunda hipótesis se sugirió que ambos trastornos comparten el mismo mecanismo subyacente que se explica por la heredabilidad compartida. En donde otros autores propusieron que esta coocurrencia puede explicarse parcialmente por factores genéticos y ambientales. Además, los familiares de los individuos con TDAH podrían tener un mayor riesgo de diagnóstico de trastornos de ansiedad, pero ambos trastornos no pueden agruparse dentro de las familias <sup>141</sup>.

La tercera hipótesis es que un trastorno conduce al desarrollo secundario de otro trastorno. En una explicación integral del TDAH y los trastornos de ansiedad, estudios han presentado varios argumentos para comprender esta comorbilidad, y llegó a la conclusión de que puede haber más de una hipótesis para explicar el desarrollo de estas coocurrencias. Por ejemplo, según una opinión, la ansiedad puede ocurrir como resultado de experiencias negativas persistentes causadas por los síntomas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y otra difiere y señala que la falta de atención puede desarrollarse de manera secundaria a la ansiedad<sup>141</sup>.

**Tabla 10. Estudios del uso de metilfenidato y atomoxetina en pacientes con TDAH con sus principales resultados respecto a comorbilidades**

Asignaturas	n	Diseño	Resultados clave
Pacientes con TDAH y trastornos de ansiedad comórbidos (como ansiedad por separación o TAS) (según los criterios del DSM-IV)	176	Un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de 12 semanas de ATX ( $n = 87$ ) o placebo ( $n = 89$ )	Se ha comprobado que ATX es eficaz en pacientes pediátricos con TDAH + ansiedad
De 8 a 17 años, pacientes con TDAH y trastorno de ansiedad por separación/TAG comórbido y/o TEA (según los criterios del DSM-IV)	113	Un ensayo aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de ATX ( $n = 55$ ) o placebo ( $n = 58$ )	ATX fue eficaz para reducir, tanto los síntomas de TDAH como los de ansiedad en pacientes con TDAH y ansiedad comórbida.
Pacientes adultos con TDAH y trastorno afectivo estacional comórbido	442	Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 40 a 100 mg de ATX ( $n = 224$ ) o placebo ( $n = 218$ )	ATX es eficaz en términos de mejora de los síntomas del TDAH y el TEA en adultos
Pacientes con TDAH	502	Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 60 a 100 mg de ATX ( $n = 268$ ) o placebo ( $n = 234$ )	No hubo diferencias importantes en términos de puntuaciones de depresión y ansiedad en ambos grupos.
Pacientes adultos (18-30 años) con TDAH	445	Un tratamiento aleatorizado, doble ciego, con ATX ( $n = 220$ ) o placebo ( $n = 225$ )	En comparación con placebo, la monoterapia con ATX disminuyó los síntomas del TDAH y mejoró los déficits del funcionamiento ejecutivo.

Pacientes (8 a 18 años) con TDAH y trastorno afectivo estacional comórbido	21	12 semanas de tratamiento MPH	La MPH se asoció con una reducción significativa en las puntuaciones de TDAH y trastorno afectivo estacional.
Pacientes con TDAH ( <i>n</i> = 36) y grupo control ( <i>n</i> = 25)	61	Se utilizaron pruebas de ansiedad estatal y pruebas de rendimiento cognitivo, tratamiento MPH	El MPH redujo la ansiedad estado en pacientes con TDAH, pero no la redujo en el grupo de control
Pacientes con TDAH y condiciones comórbidas		14 ensayos controlados aleatorios ( <i>n</i> = 1348 ATX y <i>n</i> = 832 placebo)	Se descubrió que ATX era eficaz para disminuir los síntomas en pacientes con TDAH con ansiedad comórbida.
Pacientes con TDAH y ansiedad comórbida	69	Tratamiento con ATX ( <i>n</i> = 36) Tratamiento de MPH ( <i>n</i> = 33)	Tanto el ATX como el MPH son eficaces para reducir los síntomas de TDAH y ansiedad. El ATX fue más eficaz para disminuir los síntomas de ansiedad, en comparación con el MPH.
Pacientes adultos con TAE y TDAH comórbido	20	Serie de casos retrospectiva	La monoterapia con MPH mejoró eficazmente los síntomas de TDAH y ansiedad.
Una revisión sobre el efecto del tratamiento con ATX En revisión		Un total de 50 estudios clínicos (37 en niños; 13 en adultos)	Hay estudios que demostraron que ATX fue eficaz para reducir los síntomas de TDAH y ansiedad.

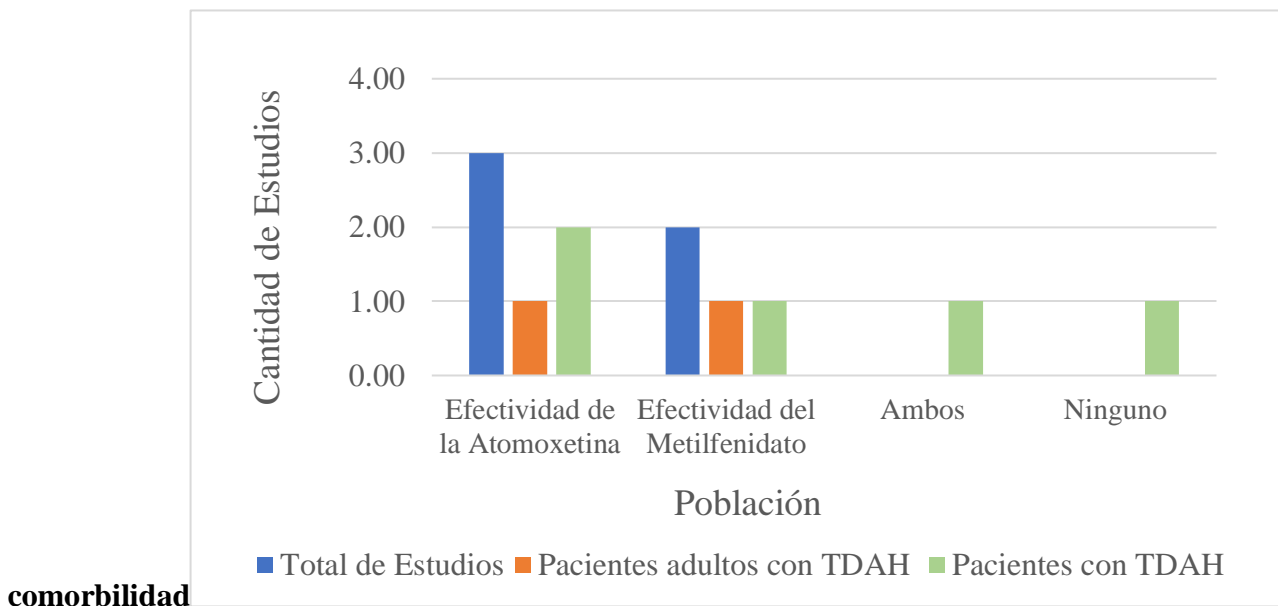
**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Koyuncu et al.<sup>134</sup>**

De la Tabla 10, se infiere que existe efectividad a la hora de tratar a los pacientes, tanto con metilfenidato como con atomoxetina, dado que en comorbilidades como la ansiedad el MPH redujo la sintomatología; como también lo hizo la ATX. Esto se realizó de diferentes maneras en las que unos casos se usaba una monoterapia y en otras se le brindaba al paciente una combinación entre estimulantes y no estimulantes.

El fármaco que más se analizó su efectividad y eficacia fue la atomoxetina, lo cual se relaciona con la tolerabilidad, en donde mostró resultados positivos en la reducción de la ansiedad en distintas poblaciones, cabe destacar que este fármaco tuvo un mayor auge que el metilfenidato; esto debido a que mejoró los déficits de las funciones ejecutivas que son unas de las principales afectaciones en pacientes con TDAH. Al mismo tiempo se obtuvo un beneficio en los síntomas presentados por pacientes con autismo y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos.

Por su parte el fármaco estimulante se asoció con una reducción significativa en las puntuaciones de TDAH y trastorno afectivo estacional, tras un tratamiento de doce semanas. En la investigación que estudió meramente pacientes con TDAH, en general, utilizaron pruebas de ansiedad estatal y pruebas de rendimiento cognitivo, en los cuales hubo resultados positivos en la reducción de la ansiedad y los síntomas que conlleva.

**Gráfico 3. Efectividad de cada tratamiento farmacológico con respecto a la ansiedad como**



**Fuente: Elaboración propia con base en la información de Koyuncu et al.<sup>138</sup>**

Con el fin de tener una idea más clara el Gráfico 3 demuestra visualmente la efectividad de la atomoxetina en contraste con el metilfenidato, esto en relación con una comorbilidad muy característica del trastorno por déficit de atención e hiperactividad como lo son los cuadros de ansiedad. Se divide en dos poblaciones específicas, dado que no se detallan edades solo en tres de los estudios mostrados en la tabla 10 se indica que los estudios fueron empleados a adultos. A su vez también se dieron resultados negativos en los cuales no hubo un cambio o beneficio, mientras que otro análisis el MPH como ATX denotaron mejorías en el tratamiento de la ansiedad.

Retz et al <sup>140</sup> señala que la prescripción de ATX se considera cuando los estimulantes no son efectivos, no se toleran bien o son rechazados por el paciente. También se debe considerar la terapia con ATX en caso de que el paciente tenga un problema adictivo, para evitar un uso no indicado de estimulantes que en un pequeño porcentaje tiende a generar adicción. A su vez, cuando se da la presencia comorbilidades como el trastorno de ansiedad o bien tics involuntarios, se debe considerar la terapia con ATX como una alternativa a la terapia con estimulantes, por su efectividad al tratar la ansiedad como tal.

La investigación realizada por estos autores detalla que existen estudios que han demostrado un efecto significativo de atomoxetina en las alteraciones de regulación emocional comunes en pacientes

con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, aunque este efecto es menos pronunciado que el en la sintomatología central del trastorno. Cabe decir que la terapia con ATX igualmente tiene un impacto positivo en la función diaria y la calidad de vida del paciente<sup>140</sup>.

El comportamiento de este medicamento refiere con información especializada, que el tratamiento con una dosis inicial de 40 mg puede iniciarse para pacientes con un peso de más de 70 kg. Se recomienda comenzar con una dosis más baja entre 18 a 25 mg con el fin de evitar efectos secundarios no deseados, dado que todo fármaco los presenta. Se tiene que la dosis diaria recomendada para un tratamiento más largo es de 1.2 mg/kg de peso corporal con un límite diario máximo de 100 mg. La administración generalmente se da por la mañana, pero también se puede utilizar otra dosis por la tarde. En casos de que los pacientes presenten somnolencia, como uno de los efectos secundarios; se recomienda que su dosificación sea por la noche <sup>140</sup>.

Este medicamento funciona distinto a los estimulantes que, por lo general, son más de acción inmediata, Retz et al. <sup>140</sup> puntualiza que se debe informar al individuo lo importante de la adherencia al tratamiento y que evite dejarlo; ya que su acción tarda ciertas semanas en hacer efecto y manifestarse completamente en el organismo, y que hasta ese momento puede que observe la mejoría en los síntomas del TDAH.

En cuanto a la tolerabilidad de este tratamiento farmacológico es bien aceptado por el organismo en las distintas poblaciones. Y en cuanto a los efectos secundarios no deseados en los adultos suelen ser similares a los manifestados en niños y adolescentes, que suelen ser sutiles y transitorios, sobre todo en las primeras semanas del tratamiento o bien cuando se aumenta la dosis. Es trascendental que se informe de que existe una reacción rara, pero que puede llegar a ser muy grave a nivel hepático como lo es la lesión hepática idiosincrática. Si se detectan signos de daño hepático, se deben realizar un análisis exhaustivo que es lo correspondiente y cancelar el tratamiento. Son convenientes la realización de estudios con respecto a interacciones medicamentosas importantes dado que ATX se metaboliza en el hígado mediante las enzimas CYP2D6 y en pacientes que metabolizan lentamente se puede dar una eliminación plasmática retardada <sup>140</sup>.

Fuera de ese efecto adverso, los más comunes son dolor de cabeza, reducción del apetito con pérdida de peso, náuseas, molestias abdominales y cambios de humor, mareos y equilibrio perturbado. Cuando se tratan adolescentes y adultos con ATX, es importante considerar lesiones sexuales como

disfunción eréctil o eyaculación disfuncional y dolor pélvico. En menor proporción y en personas menores de treinta años se ha documentado que puede haber pensamientos suicidas al inicio del tratamiento <sup>140</sup>.

Al igual que con los estimulantes, puede producirse un aumento del ritmo cardíaco y una elevación de la presión arterial. En la mayoría de los casos, este es asintomático. Por lo tanto, antes del inicio del tratamiento con ATX y durante el seguimiento del paciente, se debe controlar regularmente el pulso, la presión arterial y el peso corporal, al igual que con el metilfenidato. Las contraindicaciones para el tratamiento farmacológico con ATX son semejantes a las de los estimulantes <sup>140</sup>.

La tolerabilidad de la atomoxetina fue comparable a los datos previos sobre estimulantes, y se necesitan estudios futuros para establecer la tolerabilidad en comparación con otros fármacos no estimulantes. A pesar de ciertas limitaciones, los hallazgos obtenidos representan un recurso adicional para ayudar a los clínicos y los pacientes a equilibrar el proceso de toma de decisiones al elegir medicación en el tratamiento del TDAH, ya sea como monoterapia o como adyuvante a los estimulantes en sí <sup>136</sup>.

Adicionalmente Von Heydwofff <sup>142</sup> en su investigación divide su escrito en dos secciones en la que parte de este, se informa sobre la eficacia, mecanismo de acción y dosificación de atomoxetina. Y como una segunda parte, se presentan varios ejemplos prácticos de situaciones diferentes que pueden surgir durante el tratamiento con ATX. Su primer ejemplo denota que un paciente adulto con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad sufrió efectos adversos moderados agravados al utilizar atomoxetina, lo cual logró reducir significativamente la dosis y eliminar los efectos adversos, siendo esto un factor óptimo para el paciente y quienes usan este tratamiento.

Otro ejemplo relacionado con el consumo de atomoxetina fue el de un paciente adulto con el mismo trastorno y con antecedentes de problemas cardíacos tuvo que optar por una monitorización estricta con un electrocardiograma y la toma de presión arterial, esto mientras tomaba el medicamento en cuestión. Adicionalmente otro paciente de edad adulta que padecía tanto TDAH como trastorno depresivo mayor requirió una combinación terapéutica con atomoxetina y un antidepresivo para mejorar la tristeza y la ansiedad, siendo efectiva la intervención. El objetivo del autor es que a través de estos ejemplos se demuestra que cada paciente puede requerir un enfoque individualizado en el tratamiento

con ATX, y que es importante considerar las condiciones médicas previas y las interacciones farmacológicas potenciales, como se ha mencionado anteriormente <sup>142</sup>.

El autor en su estudio quiso evidenciar con casos clínicos de pacientes adultos con TDAH que son tratados con atomoxetina u otra terapia farmacológica con sus circunstancias donde se avala la eficacia y tolerabilidad los fármacos. Se realizó mediante tres puntos esquemáticos, primero la anamnesis, luego el desarrollo y las conclusiones al final. El primer caso estudiado fue una paciente femenina de 41 años y 80 kg: con antecedentes de depresión, lesiones, labilidad emocional. Se confirmó el diagnóstico de TDAH de la paciente, y su terapia farmacológica consistía en inhibidores de la recaptación de serotonina y pequeñas dosis de risperidona. Al tomar ATX por dos semanas tuvo una mejora en su concentración y situación personal. Sin embargo, no hubo adherencia al tratamiento, se infiere que además del medicamento requería de una terapia psicológica intensivo <sup>142</sup>.

Otro caso en particular de una paciente de 40 años, que fue diagnosticada con TDAH de manera reciente, a lo que le recetaron bupropión para controlar el hambre, sin problemas alguno; pero este no mejoró su capacidad de concentración e hiperactividad; por lo que utilizó MPH lo que mejoró su concentración, pero no controló la hiperactividad. Luego suspendió el bupropión e inició con ATX que abandonó después de cinco días debido a sentirse con depresión. Experimentó un aumento de peso y la reaparición del hambre, pero sin síntomas de hiperactividad. Entonces optó por probar MPH de liberación prolongada y luego MPH de acción inmediata en dosis reducidas debido a dolores musculares. Finalmente, se le brindó una anfetamina con dosis baja, lo que mejoró poco la concentración y presentó dolores musculares. De lo que se concluyó que en dosis pequeñas de ATX pueden ser sedantes fuertes y suspender el bupropión puede desencadenar un estado letárgico; a su vez se notificaron efectos extrapiramidales indeseables con MPH <sup>142</sup>.

En el caso de un paciente masculino de 42 años con TDAH e impulsividad laboral, se observó una mejoría inicial con la medicación ATX, pero luego experimentó una pérdida de motivación al aumentar la dosis. Al reducir la dosis recuperó su motivación, posteriormente suspendió el ATX debido a efectos secundarios. A pesar de probar varios medicamentos para el TDAH, solo toleraba bien la duloxetina, lo que estabilizó su estado anímico e impulsividad. El paciente experimentó un deterioro en su vida personal, laboral y social por falta de terapia psicológica. En síntesis, la ATX redujo su efectividad con la dosis inicial debido a la persistencia del efecto a largo plazo y a una dosis tolerable de fue insuficiente para controlar los síntomas del TDAH <sup>142</sup>.

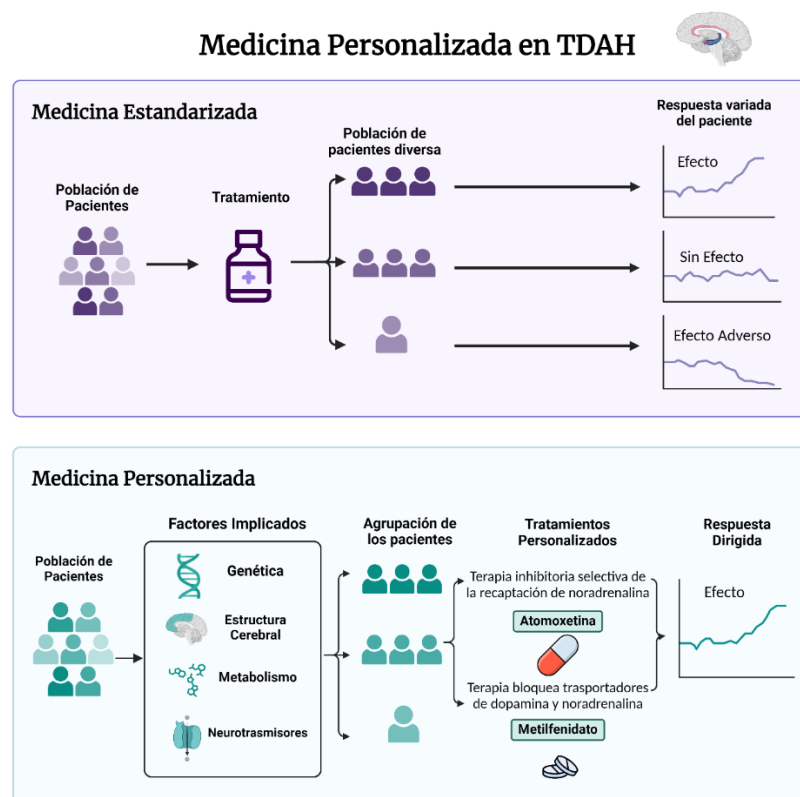
Un cuarto caso clínico expone a una paciente adulta de 40 años recientemente diagnosticada con TDAH y ansiedad emocional, la cual buscó un equilibrio y empezó a consumir MPH de liberación inmediata como prolongada. No experimentó mejoras con los ajustes en la dosificación de MPH, logró tratar la depresión fluoxetina óptimamente. Luego se probó ATX para tratar los síntomas residuales del TDAH, pero al aumentar la dosis surgieron efectos secundarios emocionales importantes que conllevaron a la suspensión de la fluoxetina, se disminuyó la dosis de ATX y se juntó con fenilalanina. En general, el tratamiento con ATX no mostró empeoramiento en los síntomas con respecto al MPH. Finalmente se deduce que se debe asegurar dosificación de ATX con precaución debido a la enzima CYP2D6 que puede inhibir medicamentos siendo el esquema en la dosis causante de una sobredosis de ATX <sup>142</sup>.

Finalmente, un historial clínico de un paciente masculino veintinueve años de 62 kg, el cual llega sin medicación y con posibilidades de perder el tratamiento debido al desempleo. Con antecedentes de consumo de drogas de forma esporádica y un problema de autoestima marcado. Presenta un TDAH combinado que se le diagnosticó en poco tiempo en donde era tratado con MPH, pero estaba insatisfecho con lo prescrito. Adicionalmente mostraba un cuadro ansioso, muy activo y desatento, y quería recibir estimulantes más fuertes como las anfetaminas mas no ATX, ya que no confiaba en un tratamiento con un no estimulante y se resistía a utilizarlo; lo que se efectuó fue un ajuste de dosis moderada con una dosis de carga adicional, con el tiempo se calmaron sus ansiedades por el futuro y su estado depresivo. Lo cual demuestra que, a la hora de ajustar la dosis de ATX, a menudo pueden ser importantes pequeños ajustes de pequeñas dosis, encontrando la cantidad adecuada con resultados positivos <sup>142</sup>.

Con lo expuesto por Von Heydwofff y teniendo en cuenta las consideraciones clínicas de cada caso se llega a suponer que la elección entre atomoxetina y metilfenidato puede depender de factores individuales, metabólicos y a su vez por preferencia del paciente; así como también la presencia de comorbilidades y reacciones adversas. Según las características de cada fármaco se opta por uno o por otro, tal es el caso de la atomoxetina puede ser preferida en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias o ansiedad, dado su perfil de bajo potencial de abuso. Sin embargo, debido a la mayor eficacia y mejor tolerabilidad del metilfenidato, este último suele ser considerado como la primera opción de tratamiento para el TDAH.

En resumen, aunque ambos medicamentos son efectivos para el tratamiento del TDAH, el metilfenidato generalmente se considera más eficaz y mejor tolerado por su mecanismo de acción que suele ser más inmediato que la atomoxetina, cuyos beneficios se ven hasta tres semanas después y presentando efectos adversos indeseados desde el inicio del tratamiento. Además, como se observó en estudios previos donde el placebo superó la tolerabilidad y aceptación sobre la atomoxetina, lo que lo convierte en una opción descartable y el metilfenidato se destaca por ser la opción preferida en muchos caso

**Figura 18. Medicina Personalizada en TDAH**



**Fuente: Elaboración propia creado con BioRender.**

La terapia personalizada es destacable porque desde una perspectiva más efectiva y tolerable, es lo que se infiere en los casos clínicos expuestos, lo cual está ejemplificado en la Figura 18, donde la

medicina estandarizada recurre a un tratamiento sin tomar en cuenta la diversidad poblacional, siendo el motivo de posibles efectos adversos, ningún efecto o bien un efecto dudoso. Lo primordial es atender las afectaciones de los pacientes y en el caso particular de los individuos con TDAH, que presentan comorbilidades y en ocasiones los tratamientos no cumplen su función.

## CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## **5.1 Conclusiones Objetivo I. Identificar los aspectos fisiológicos y bioquímicos que inciden en la efectividad del metilfenidato y la atomoxetina para el tratamiento del TDAH y TDA en adultos.**

Es evidente que las estructuras cerebrales diferenciadas son un aspecto fisiológico y anatómico relevante en el TDAH, siendo un factor que explica el porqué del trastorno como tal. Donde los cambios estructurales en relación con trastorno por déficit de atención e hiperactividad difieren en comparación con el de un individuo neurotípico o sano. El deterioro en las funciones cognitivas y ejecutivas, las alteraciones en la capacidad de concentración, memoria de trabajo, desregulación emocional comprenden una adversidad cotidiana que tiene una justificación fisiológica clara.

La conexión LC-NA es un pilar importante en las tareas y accionar de los pacientes, dado su implicación en el control de los niveles de noradrenalina a nivel cerebral. Esta interconexión se beneficia del uso de los fármacos, tanto el metilfenidato como la atomoxetina; aun cuando los mecanismos de acción son diferentes al igual que la zona en la que trabajan y en un panorama positivo mejorar la calidad de vida respecto a la sintomatología del TDAH.

La relación estrecha entre la bioquímica, los neurotransmisores y la terapia farmacológica son cruciales para disminuir los síntomas y dificultades en la ejecución de tareas cotidianas que presentan las personas con TDAH, esto a través de su mecanismo de acción, tanto del metilfenidato como la atomoxetina y la función de respuesta metabólica del organismo ante las sustancias químicas presentes en estos; evidencia el criterio biológico favorecido y demostrando efectividad en el tratamiento.

## **5.2 Conclusiones Objetivo II. Comparar la efectividad del tratamiento con metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA.**

Optimizar la dosificación del metilfenidato y atomoxetina en donde se valore un tratamiento personalizado, es un punto elemental en la efectividad del fármaco y a su vez un precedente para utilizar dosis acordes y fundamentadas que a largo plazo refleja una evolución en la terapia de los pacientes y sirva para nuevos estudios de formulaciones más eficaces.

Al contrastar el metilfenidato con la atomoxetina en cuanto a los niveles de efectividad de cada uno se concluye que existe eficacia por parte de ambos fármacos en mitigar la sintomatología, sin embargo, los fundamentos analizados determinaron una menor efectividad terapéutica con la atomoxetina y anudado a esto el tiempo en mostrar resultados es mayor. Por otra parte, se evidencia que el metilfenidato es más efectivo y este requiere de un lapso más corto para presentar resultados favorables.

### **5.3 Conclusiones. Objetivo III. Determinar posibles efectos adversos y tolerabilidad del metilfenidato y atomoxetina en adultos con TDAH y TDA.**

Los efectos adversos de ambos son similares con implicaciones a nivel cardiovascular como taquicardia y hepático como afectaciones en el órgano, siendo un factor importante para su prescripción; lo cual es concluyente para la valoración como terapia farmacológica.

Se determina que por medio de estudios realizados la atomoxetina suele ser más efectiva tratando la ansiedad y el insomnio. A pesar de esto también se demuestra que existe una baja tolerabilidad y aceptación basado en los casos clínicos expuestos. El metilfenidato también es efectivo en cuadros de ansiedad, solo que la cantidad de estudios es limitada y deben realizarse más estudios al respecto.

### **5.4 Recomendaciones**

Se requiere desarrollar más estudios clínicos e investigaciones científicas que demuestren las diferencias en las estructuras cerebrales implicadas en el TDAH y como con ello se puede incrementar la efectividad farmacológica con metilfenidato y atomoxetina.

Indagar a profundidad el locus coeruleus en el campo neurocientífico, ya que es una región cerebral crítica en la liberación de noradrenalina que favorece las funciones ejecutivas y cognitivas en los pacientes con TDAH.

Los mecanismos de acción pueden llegar a ser hipotéticos o suponer su accionar, existe un vacío en la veracidad y que de manera concreta el fármaco funciona así fisiológicamente; es necesario realizar

más estudios clínicos y de doble ciego que puedan garantizar el funcionamiento del medicamento y con ello aumentar la eficacia terapéutica.

Es importante que el prescriptor en una terapia farmacológica realice una correcta dosificación con el propósito de optimizar la efectividad y calidad de vida del paciente, mediante una dosis adecuada para una mejor metabolización en el organismo y le sea indicado el tratamiento, ya sea con fármacos estimulantes o no estimulantes, probando en un lapso específico.

En términos de efectividad se debe priorizar subsanar las afecciones del individuo en el menor tiempo posible, por lo tanto, se precisa de un cambio en la formulación química de la atomoxetina que tarda en brindar resultados positivos; en donde se logre reducir el periodo de resultados positivos.

Desarrollar nuevas estrategias que se complementen como es la terapia conductual o el uso de otros fármacos que trabajan a nivel del SNC, con el fin de disminuir los efectos adversos en la terapia farmacológica y que se dé un análisis correcto por parte del médico o especialista tratante a cada paciente previo a prescribir los medicamentos.

Procurar que al tratar comorbilidades esto sea tanto efectivo como tolerable, independientemente del tipo de fármaco sea un estimulante o un no estimulante, y que sea oportuno para tratar el TDAH y complementarlo con hábitos del sueño y alimenticios, procurando el bienestar del paciente.

## CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rusca-Jordán F, Cortez-Vergara C, Rusca-Jordán F, Cortez-Vergara C. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Una revisión clínica. Rev Neuro-Psiquiatr. julio de 2020;83(3):148-56.
2. Raj K.S., & Williams N.R., & DeBattista C. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad [Internet]. McGraw Hill Medical. [citado 9 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.proxyucr.elogim.com/content.aspx?sectionid=277977528&bookid=3323>
3. Austin D. ¿Por qué se diagnostica ahora el TDAH a tantos adultos? [Internet]. National Geographic. 2024 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/2024/01/diagnostico-tdah-adultos-aumento>
4. Cruz L, & Arias-Caballero A, & Moreno E, & Lagunes A, & de la Peña F.R. Trastornos del neurodesarrollo [Internet]. McGraw Hill Medical. [citado 9 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.proxyucr.elogim.com/content.aspx?sectionid=186911693&bookid=2368>
5. Ramos Herrera I, & Martínez Ceccopieri D, & Chávez A, & Centeno Flores M, & Valls R. Psiquiatría [Internet]. McGraw Hill Medical. [citado 9 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.proxyucr.elogim.com/content.aspx?sectionid=122471665&bookid=1739>
6. Silver L. ¿Síntomas del TDAH o comorbilidad del TDAH? Diagnóstico de condiciones relacionadas [Internet]. [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.additudemag.com/when-its-not-just-adhd/>
7. Carrasco-Chaparro X. Sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: consolidaciones, actualizaciones y perspectivas. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de septiembre de 2022;33(5):440-9.

8. García-Ríos CA, García-Ríos VE. Videojuegos para niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Dominio Las Cienc.* 3 de julio de 2020;6(2):706-17.
9. Kverno K, Ramos -Marcuse Fatima. Reducing Risk in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adults With Comorbidities. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* enero de 2024;62(1):8-11.
10. Faraone Si, Barcala A, Bianchi E, Torricelli F. La industria farmacéutica en los procesos de medicalización/medicamentación en la infancia. *Margen Rev Trab Soc Cienc Soc.* 2009;(54):1.
11. Lista Oficial de Medicamentos - CCSS [Internet]. [citado 21 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/flip/lom/#pag/1>
12. Ministerio de Salud. Consultas Públicas. Complejo de Protombina [Internet]. *Registrelo.* 2013 [citado 14 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://registrelo.go.cr/cfm/ms/consultasPublicas/>
13. Rubio B, Hernández S, Herreros O, Gastaminza X, Cejas R, Castrillo J. Efectividad cognitiva del metilfenidato y de la atomoxetina en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una revisión. *Rev Psiquiatr-Juv.* 2016;(3).
14. Jiménez Arriero M, Rodríguez Jimenez R, Vidal de la Fuente J, Ponce Alfaro G. El TDAH: evolución a la edad adulta. *Revista Española de Pediatría Clínica e Investigación.* 2005;61:495-500.
15. Davidson MA. ADHD in Adults: A Review of the Literature. *J Atten Disord.* 1 de mayo de 2008;11(6):628-41.
16. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 1 de diciembre de 2010;2(4):241-55.
17. Leahy LG. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Historical Review (1775 to Present). *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* septiembre de 2017;55(9):10-6.
18. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balázs J, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* febrero de 2019;56:14-34.
19. Roselló B, Berenguer C, Baixauli I. La inhibición, el autocontrol emocional, la memoria de trabajo y la supervisión ¿predicen las manifestaciones típicas de adultos con TDAH? *Rev INFAD Psicol Int J Dev Educ Psychol.* 13 de julio de 2019;2(1):181-92.

20. LA TRANSICIÓN DEL ADOLESCENTE CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD. IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL ADULTO – MEDICINA BUENOS AIRES [Internet]. [citado 9 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-suplemento-1/la-transicion-del-adolescente-con-trastorno-por-deficit-de-atencion-con-hiperactividad-implicaciones-para-el-tratamiento-del-adulto/>
21. El TDAH en Adultos: de los Mitos a la Realidad – cienciaprop® [Internet]. [citado 9 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://cienciaprop.fundacioaixavinaros.com/conferencias/el-tdah-en-adultos-de-los-mitos-a-la-realidad/>
22. Pozzi M, Bertella S, Gatti E, Peeters GGAM, Carnovale C, Zambrano S, et al. Emerging drugs for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Expert Opin Emerg Drugs*. 1 de octubre de 2020;25(4):395-407.
23. Jaeschke RR, Sujkowska E, Sowa-Kućma M. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(10):2667-91.
24. Tuiran LPV, Cabrera YAP, Pérez IAA, Luzardo JMG. ETIOPATOGENIA, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E INTERVENCIÓN EN TDAH: UNA REVISIÓN NARRATIVA.
25. López-Vázquez Cabrillo C. Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en el niño y el adulto. *Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adults* [Internet]. 5 de junio de 2022 [citado 20 de enero de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/25754>
26. Fuster Nácher E, Pardo Corral M. Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Actual En Farmacol Ter*. 2021;19(3):178-81.
27. Repercusión en la persona adulta del TDAH no abordado en la infancia y adolescencia – Adolescere SEMA [Internet]. [citado 8 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.adolescere.es/repercusion-en-la-persona-adulta-del-tdah-no-abordado-en-la-infancia-y-adolescencia/>
28. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad en adultos: Lo que usted necesita saber. [Internet]. [citado 14 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/trastorno-de-deficit-de-atencion-con-hiperactividad-en-adultos-lo-que-usted-necesita-saber>

29. Riglin L, Wootton RE, Livingston LA, Agnew-Blais J, Arseneault L, Blakey R, et al. "Late-onset" ADHD symptoms in young adulthood: is this ADHD? *J Atten Disord*. 1 de agosto de 2022;26(10):1271-82.
30. Fadeuilhe Grau C. Insomni en adults amb TDAH: comorbiditats i evolució clínica| Insomnia in adults with ADHD: comorbidities and clinical course| Insomnio en adultos con TDAH: comorbilidades y evolución clínica [Internet] [Ph.D. Thesis]. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). Universitat Autònoma de Barcelona; 2022 [citado 9 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/675201>
31. Sepúlveda SB. Consecuencias educativas del TDAH en estudiantes de una universidad pública de Colombia. *Ingenio Libre*. 30 de agosto de 2022;10(20):40-52.
32. Becker M, Repantis D, Dresler M, Kühn S. Cognitive enhancement: Effects of methylphenidate, modafinil, and caffeine on latent memory and resting state functional connectivity in healthy adults. *Hum Brain Mapp*. 7 de junio de 2022;43(14):4225-38.
33. Fu D, Wu DD, Guo HL, Hu YH, Xia Y, Ji X, et al. The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review. *Front Psychiatry*. 9 de febrero de 2022;12:780921.
34. Nazarova VA, Sokolov AV, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB. Treatment of ADHD: Drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials. *Front Pharmacol*. 17 de noviembre de 2022;13:1066988.
35. Romero Lazo VI. Destinos de la farmacologización del TDA/H infanto-juvenil en la adultez. 2023 [citado 21 de enero de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/196989>
36. Bieś R, Fojcik J, Warchała A, Trędzbor B, Krysta K, Piekarska-Bugiel K, et al. The Risk of Methylphenidate Pharmacotherapy for Adults with ADHD. *Pharmaceuticals*. 13 de septiembre de 2023;16(9):1292.
37. Kowalczyk OS, Cubillo AI, Criaud M, Giampietro V, O'Daly OG, Mehta MA, et al. Single-dose effects of methylphenidate and atomoxetine on functional connectivity during an n-back task in boys with ADHD. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023;240(10):2045-60.
38. Villalobos NDLC. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Medica Sinerg*. 1 de febrero de 2019;4(2):21-7.
39. Alpízar-Velázquez A. Desregulación emocional en población con TDAH; una aproximación teórica. *Rev Costarric Psicol*. 2019;38(1):17-36.

40. Bolaños-Palmieri P, Chavarria-Soley G, Contreras J, Raventós H, Bolaños-Palmieri P, Chavarria-Soley G, et al. Un cuarto de siglo de investigación genética en los trastornos neuropsiquiátricos en Costa Rica. *Rev Biol Trop*. abril de 2019;67(2):1-25.
41. Chinchilla Araya T, Durán Monge M del P, Chinchilla Araya T, Durán Monge M del P. Efectos fetales y posnatales del tabaquismo durante el embarazo. *Med Leg Costa Rica*. diciembre de 2019;36(2):68-75.
42. Tavera Jaramillo AK. Revisión bibliográfica del tratamiento multimodal en escolares diagnosticados con el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad en América Latina. enero de 2021 [citado 13 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.ulatina.ac.cr/handle/20.500.12411/288>
43. Rodríguez HJM, Marcano B. Calidad de vida en adultos jóvenes con TDAH diagnosticados en la adultez: revisión sistemática. *Actual En Psicol*. 23 de junio de 2021;35(130):97-113.
44. Shapiro Sánchez AM. Generalidades del trastorno por déficit atencional con hiperactividad e impulsividad (TDAH) desde el punto de vista del desarrollo de la vida. *Binass*. 2020;35(1):37-44.
45. Portuguez Esquivel DR, Ruiz Arroyo BS. Incidencia Social en la Autorregulación Emocional de niños (as) que presentan el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) pertenecientes a la Escuela de Excelencia San Bosco en el año 2019. enero de 2022 [citado 13 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.una.ac.cr/handle/11056/22868>
46. Chaves FO, Aguilar MJG, Araya AS. Trastorno de déficit atencional e hiperactividad: Implicaciones para el género femenino en relación con sospecha diagnóstica, diagnóstico y terapéutica. *Rev Medica Sinerg*. 1 de septiembre de 2022;7(9):e896-e896.
47. Gómez Herrera DC. Aspectos epidemiológicos de los desórdenes por déficit atencional e hiperactividad en Costa Rica, 1990 – 2019 [Internet]. Universidad Hispanoamericana; 2022. Disponible en: <http://13.87.204.143/xmlui/bitstream/handle/123456789/7141/MED-663.pdf?sequence=1>
48. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*. octubre de 2020;51(5):315-35.
49. Raaj S, Wrigley M, Farrelly R. Adult ADHD in the Republic of Ireland: the evolving response. *BJPsych Bull*. 18 de septiembre de 2023;1-4.
50. Custodio RJP, Hengstler JG, Cheong JH, Kim HJ, Wascher E, Getzmann S. Adult ADHD: it is old and new at the same time – what is it? *Rev Neurosci*. 1 de febrero de 2024;35(2):225-41.

51. Williams OC, Prasad S, McCrary A, Jordan E, Sachdeva V, Deva S, et al. Adult attention deficit hyperactivity disorder: a comprehensive review. *Ann Med Surg.* 12 de abril de 2023;85(5):1802-10.
52. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet Lond Engl.* 8 de febrero de 2020;395(10222):450-62.
53. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2019;24(4):562-75.
54. Molinari M, Cruz E, Iveli M. Trastorno por déficit atencional con hiperactividad en la población infantojuvenil. *Ludovica Pediatrica.* julio de 2022;25(01).
55. Boesen K, Paludan-Müller AS, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 de febrero de 2022;2022(2):CD012857.
56. Cortese S, Sabé M, Chen C, Perroud N, Solmi M. Half a century of research on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A scientometric study. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 de septiembre de 2022;140:104769.
57. Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.* 5ta edición. Editorial Médica Panamericana; 2014.
58. Petrovic LBS Henrik Larsson, Predrag. ADHD hos vuxna – historia, epidemiologi och neurobiologi [Internet]. *Läkartidningen.* 2022 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/temaartikel/2022/02/adhd-hos-vuxna-historia-epidemiologi-och-neurobiologi/>
59. Minò MV. ADHD and Bipolar Disorder in Adults: The Role of Emotional Dysregulation. *Psychiatr Danub.* septiembre de 2022;34(Suppl 8):144-7.
60. Oliveira MLT. Os impactos dos sintomas do TDAH no adulto. *Rebena - Rev Bras Ensino E Aprendiz.* 30 de mayo de 2022;4:26-46.
61. Mendonça da Silva M, Vallejos Vieira M, Milhim Barcellos G, Sena Assunção D, Salgado Soares L. Revisão bibliográfica: TDAH em adultos Literature review: TDAH in adults. *Brazilian Journal of Development.* abril de 2022;8(4):29571-8.

62. Gil Cavanillas C. Terapia Cognitivo-Conductual en adultos con TDAH: Una revisión sistemática. [Internet] [bachelorThesis]. 2019 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://riucv.ucv.es/handle/20.500.12466/1375>
63. Calero Hervada M. Tratamientos psicológicos alternativos a la medicación en TDAH. 2022 [citado 23 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.comillas.edu/xmlui/handle/11531/61264>
64. Quispe Cueva DA, Montero Taboada CM. Procrastinación y salud mental general en estudiantes de psicología de la ciudad de Ambato [Internet] [bachelorThesis]. Ambato: Universidad Tecnológica Indoamérica; 2022 [citado 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.uti.edu.ec//handle/123456789/4516>
65. TDAH en adultos: Disfunciones ejecutivas [Internet]. [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/tdah-en-adultos-disfunciones-ejecutivas.html>
66. Aydmune Y, Introzzi I, Comesaña A, Lipina S. Inhibición de la respuesta: Entrenamiento y efectos vinculados al nivel inhibitorio de base, en niños. CES Psicol. 3 de febrero de 2021;14(2):140-63.
67. Milla-Cano C, Gatica-Ferrero S. Memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva en estudiantes con desarrollo típico y con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Avances en Psicología Latinoamericana [Internet]. 2020 [citado 23 de febrero de 2024];38(3). Disponible en: <https://revistas.urosario.edu.co/xml/799/79964947002/html/index.html>
68. Carbajo Vélez M del C. Pautas de intervención con alumnado con Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). International Journal of New Education. (9):137-61.
69. Velasco-Orozco MA, Leyva-Cárdenas MG, Arch-Tirado E, Lino-González AL. Fluidez verbal fonémica y semántica en pacientes con trastorno del aprendizaje. An Otorrinolaringol Mex. 13 de abril de 2020;65(1):28-36.
70. Bouchacourt F, Buschman TJ. A Flexible Model of Working Memory. Neuron. 3 de julio de 2019;103(1):147-160.e8.
71. El TDAH en niños - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 20 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/adhd/symptoms-causes/syc-20350889>
72. CDC. Síntomas y Diagnóstico del TDAH [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 20 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/adhd/diagnosis.html>

73. Herrera Camarillo. L. ¿Qué es el TDAH y qué implica para las personas con esta condición? [Internet]. [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://ibero.mx/prensa/que-es-el-tdah-y-que-implica-para-las-personas-con-esta-condicion>
74. Álvarez Tavera P. Análisis de mapas de oclusión en una red convolucional para la obtención de patrones interpretables en pacientes de TDAH. 2022 [citado 22 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/55579>
75. Abuse NI on D. La comorbilidad | National Institute on Drug Abuse (NIDA) [Internet]. 2012 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/la-comorbilidad>
76. La comorbilidad y el COVID-19 [Internet]. Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo. 2020 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.usat.edu.pe/articulos/la-comorbilidad-y-el-covid-19/>
77. Nafria B. Prevalencia, comorbilidad e incidencia de una enfermedad | Share4Rare [Internet]. 2022 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.share4rare.org/es/news/prevalencia-comorbilidad-e-incidencia-de-una-enfermedad>
78. Brown R, Thorsteinsson E. Comorbidity: What is it and why is it important? En: Comorbidity: Symptoms, conditions, behavior and treatments. New York, NY: Palgrave Macmillan/Springer Nature; 2020. p. 1-22.
79. Clínica Universidad de Navarra. Depresión: Causas, síntomas y tratamiento. [Internet]. <https://www.cun.es>. [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/depresion>
80. Depresión - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/depresion>
81. Organización Mundial de la Salud. Depresión [Internet]. [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
82. Powell V, Agha SS, Jones RB, Eyre O, Stephens A, Weavers B, et al. ADHD in adults with recurrent depression. *J Affect Disord.* 1 de diciembre de 2021;295:1153-60.
83. Bravo Amaya BV. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad, ansiedad y depresión como factores de riesgo para un bajo rendimiento académico de estudiantes de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego [Internet]. [Peru]: Universidad Privada Antenor Orrego; 2023. Disponible en:

[https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/13971/REP\\_BRYAN.BRAVO\\_TRANSTORNO.DE.DEFICIT.DE.ATENCION.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/13971/REP_BRYAN.BRAVO_TRANSTORNO.DE.DEFICIT.DE.ATENCION.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

84. Rosen P. TDAH y depresión [Internet]. Understood. 2020 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.understood.org/es-mx/articles/adhd-depression>
85. Ansiedad. Síntomas, ataque de ansiedad, control y tratamiento. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. <https://www.cun.es>. [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/ansiedad>
86. Trastornos de ansiedad: revisión bibliográfica de la perspectiva actual [Internet]. 2019 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/24/Mac%C3%ADAs/HTML.html>
87. Arenal S. TDAH y ansiedad en adultos [Internet]. 2020 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/tdah-y-ansiedad-en-adultos.html>
88. Goldman R. 14 síntomas de TDAH en adultos: Desorganización, fatiga y más [Internet]. Healthline. 2021 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/es/sintomas-del-tdah-en-adultos>
89. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en adultos - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/adult-adhd/symptoms-causes/syc-20350878>
90. Reyes Martínez B. Comorbilidad entre TDAH y trastorno de ansiedad: identificación y manejo clínico en pacientes con ambas patologías [Internet]. Red Cenit. 2023 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.redcenit.com/comorbilidad-entre-tdah-y-trastorno-de-ansiedad/>
91. Ferré-Masó A, Rodríguez-Ulecia I, García-Gurtubay I. Diagnóstico diferencial del insomnio con otros trastornos primarios del sueño comórbidos. *Aten Primaria*. mayo de 2020;52(5):345-54.
92. Hernández OM, Martínez OM, Izquierdo YB. Trastorno de insomnio. Consideraciones actuales. *Rev Médica Electrónica*. 2019;41(2):483-95.
93. Lundervold AJ, Jensen DA, Haavik J. Insomnia, Alcohol Consumption and ADHD Symptoms in Adults. *Front Psychol*. 27 de mayo de 2020;11:1150.

94. Fadeuilhe C, Daigre C, Grau-López L, Richarte V, Palma-Álvarez RF, Corrales M, et al. The impact of insomnia disorder on adult attention-deficit/hyperactivity disorder severity: A six-month follow-up study. *Psychiatry Res.* 1 de febrero de 2022;308:114349.
95. Fadeuilhe C, Daigre C, Richarte V, Grau-López L, Palma-Álvarez RF, Corrales M, et al. Insomnia Disorder in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Patients: Clinical, Comorbidity, and Treatment Correlates. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado 23 de febrero de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.663889>
96. Neves Muniz S. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad en el adulto (tdah) [Internet]. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria; 2023. 84 p. Disponible en: <https://semergen.es/files/docs/grupos/salud%20mental/adultoTDAH.pdf>
97. Buitelaar JK, Van der Meer D, Richards J. Entendiendo lo esencial en la Neurobiología del TDAH. En: *La Federación Mundial de TDAH Guía*. ARTMED EDITORA LTDA; 2019.
98. Cárdenas C. El TDAH y los neurotransmisores. Los secretos de la dopamina, la adrenalina [Internet]. *El Neuropediatra*. 2021 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://elneuropediatra.es/el-tdah-y-los-neurotransmisores/>
99. Diagnostico Mente. Los neurotransmisores del TDAH y su acción en el cerebro [Internet]. *Diagnóstico Mente*. 2022 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.diagnostico-mente.org/blog/tdah/los-neurotransmisores-del-tdah-y-su-accion-en-el-cerebro/>
100. Amador SAS. Los 4 tipos de antihistamínicos: características y funciones [Internet]. 2021 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://psicologiymente.com/salud/tipos-antihistaminicos>
101. Fabila Reyes D. Cerebro, TDAH y Neuro Terapia CDMX [Internet]. CENTRO DE NEURODESARROLLO MOTOR. 2022 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cenedem.wordpress.com/2022/09/13/cerebro-tdah-y-neuro-terapia-cdmx/>
102. Rawe J. El TDAH y el cerebro [Internet]. *Understood*. 2020 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.understood.org/es-mx/articles/adhd-and-the-brain>
103. Lepe Grajeda J, Franco Garzo ER, De la Cruz Sierra VE. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Revista Académica CUNZAC*. 2022;5(2).

104. Cordero M. Bases biológicas del TDAH [Internet]. MartaPsicólogaOnline. 2020 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.martacorderopsicologa.com/post/bases-biológicas-del-tdah>
105. Instituto Nacional del Cáncer. Definición de terapia farmacológica - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-farmacologica>
106. comunicacion. ¿Qué es la farmacoterapia y qué tipos hay? [Internet]. Escuela Internacional de Farmacia Pasteur. 2022 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://escuelafarmacia.com/tipos-de-farmacoterapia/>
107. Mas Delblanch MD. Tratamientos farmacológicos para TDAH - ISEP [Internet]. 2020 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.isep.es/actualidad/tratamiento-farmacologico-tdah/>
108. Farzam K, Faizy RM, Saadabadi A. Stimulants. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539896/>
109. Ruiz Mitjana L. Drogas estimulantes: características y efectos de su consumo [Internet]. 2019 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://psicologiymente.com/drogas/drogas-estimulantes>
110. Metilfenidato | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/metilfenidato>
111. Verghese C, Abdijadid S. Methylphenidate. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 21 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482451/>
112. Hoofnagle JH. Methylphenidate. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2021 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547941/>
113. Stevens T, Sangkuhl K, Brown JT, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Methylphenidate Pathway, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics. agosto de 2019;29(6):136-54.
114. Tariq O. Stimulant Vs. Non Stimulant ADHD Meds: Key Differences [Internet]. Choosing Therapy. [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.choosingtherapy.com/stimulant-vs-non-stimulant-adhd-meds/>

115. Miller C. ¿Qué son los medicamentos no estimulantes para el TDAH? [Internet]. Child Mind Institute. 2023 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://childmind.org/es/articulo/que-son-los-medicamentos-no-estimulantes-para-el-tdah/>
116. Hoofnagle JH. Atomoxetine. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2021 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548671/>
117. Dean L. Atomoxetine Therapy and CYP2D6 Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editores. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2020 [citado 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315951/>
118. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. Clin Pharmacol Ther. julio de 2019;106(1):94-102.
119. Knox C, Wilson M, Klinger CM, Franklin M, Oler E, Wilson A, et al. DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. Nucleic Acids Res. 5 de enero de 2024;52(D1):D1265-75.
120. Biaggioni I. Farmacología básica y clínica: Capítulo 9 :Fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos y simpaticomiméticos [Internet]. 15.<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill Education; 2021 [citado 2 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina.proxyucr.elogim.com/content.aspx?sectionid=254931950&bookid=3038>
121. Hernández Sampieri R, Mendoza Torres CP. Metodología de la Investigación Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2018. 753 p.
122. Menjívar Ochoa M. Guía para elaborar un diseño de investigación en Humanidades [Internet]. 1.<sup>a</sup> ed. Costa Rica; 2022. 108 p. Disponible en: <https://edicionesdigitaleseg.ucr.ac.cr/wp-content/uploads/2022/03/CM-01.-Guia-para-elaborar-un-diseno-de-investigacion-en-Humanidades-250222.pdf>
123. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la Investigación. 6ta ed. McGraw-Hill Education; 2014. 634 p.

124. Parreño Urquiza Á. Metodología de investigación en Salud [Internet]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo: Instituto de Investigaciones; 2016 [citado 3 de marzo de 2024]. 124 p. Disponible en: <https://institutorambell.blogspot.com/2021/02/metodologia-de-investigacion-en-salud.html>
125. Martínez Montaña M del LC, Briones Rojas R, Cortés Riveroll JGR. Metodología de la Investigación para el Área de la Salud. Segunda Edición. McGraw-Hill Education; 2013. 190 p.
126. Morellini L, Ceroni M, Rossi S, Zerboni G, Rege-Colet L, Biglia E, et al. Social Cognition in Adult ADHD: A Systematic Review. *Front Psychol.* 11 de julio de 2022;13:940445.
127. Idrees I, Bellato A, Cortese S, Groom M. The effects of stimulant and non-stimulant medications on the autonomic nervous system (ANS) functioning in people with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 de enero de 2023;144:104968.
128. O'Callaghan C, Hezemans FH, Ye R, Rua C, Jones PS, Murley AG, et al. Locus coeruleus integrity and the effect of atomoxetine on response inhibition in Parkinson's disease. *Brain.* 1 de agosto de 2021;144(8):2513-26.
129. Parlatini V, Radua J, Solanes Font A, Wichers R, Maltezos S, Sanefuji M, et al. Poor response to methylphenidate is associated with a smaller dorsal attentive network in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Transl Psychiatry.* 30 de septiembre de 2023;13(1):1-9.
130. Rostami Kandroodi M, Cook JL, Swart JC, Froböse MI, Geurts DEM, Vahabie AH, et al. Effects of methylphenidate on reinforcement learning depend on working memory capacity. *Psychopharmacology (Berl).* 1 de diciembre de 2021;238(12):3569-84.
131. Newcorn JH, Krone B, Dittmann RW. Nonstimulant Treatments for ADHD. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America.* 2022;31:417-35.
132. Qu S, Zhou X, Wang Z, Wei Y, Zhou H, Zhang X, et al. The effects of methylphenidate and atomoxetine on *Drosophila* brain at single-cell resolution and potential drug repurposing for ADHD treatment. *Mol Psychiatry.* enero de 2024;29(1):165-85.
133. Weiss MD, Childress AC, Donnelly GAE. Efficacy and Safety of PRC-063, Extended-Release Multilayer Methylphenidate in Adults with ADHD Including 6-Month Open-Label Extension. *J Atten Disord.* agosto de 2021;25(10):1417-28.

134. Roberts C, Jones A, Sumall H, Gage S, Montgomery C. How effective are pharmaceuticals for cognitive enhancement in healthy adults? A series of meta-analyses of cognitive performance during acute administration of modafinil, methylphenidate and D-amphetamine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 de septiembre de 2020;38:40-62.
135. Retz W, Rösler M, Fischer R, Ose C, Ammer R. Methylphenidate treatment of adult ADHD patients improves the degree of ADHD severity under routine conditions. *J Neural Transm.* 1 de octubre de 2020;127(10):1427-34.
136. Radonjić NV, Bellato A, Khoury NM, Cortese S, Faraone SV. Nonstimulant Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults: Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs.* 1 de mayo de 2023;37(5):381-97.
137. Sarmiento Baquero MB, Sotalín Torres MF. Prevalencia y factores de riesgo del consumo de psicoestimulantes: modafinilo, metilfenidato, cafeína y nicotina en estudiantes de la facultad de medicina de la Universidad de Las Américas, en el periodo septiembre 2021 – febrero 2022 [Internet] [masterThesis]. Quito: Universidad de las Américas, 2021; 2021 [citado 26 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://dspace.udla.edu.ec/handle/33000/14189>
138. Yoo JH, Sharma V, Kim JW, McMakin DL, Hong SB, Zalesky A, et al. Prediction of sleep side effects following methylphenidate treatment in ADHD youth. *NeuroImage Clin.* 2020;26:102030.
139. Garcia-Argibay M, Bürkner PC, Lichtenstein P, Zhang L, D’Onofrio BM, Andell P, et al. Methylphenidate and Short-Term Cardiovascular Risk. *JAMA Netw Open.* 6 de marzo de 2024;7(3):e241349.
140. Retz W, Retz-Junginger P, Davydenko S, Rösler M. Medikamentöse Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Nervenarzt.* 1 de julio de 2020;91(7):583-90.
141. Koyuncu A, Ayan T, Ince Guliyev E, Erbilgin S, Deveci E. ADHD and Anxiety Disorder Comorbidity in Children and Adults: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Curr Psychiatry Rep.* 1 de febrero de 2022;24(2):129-40.
142. Von Heydwohlf, A. Behandlung von ADHS bei Erwachsenen mit Atomoxetin. *Psychopraxis Neuropraxis.* 2019;22:184-7.

## CAPÍTULO VII - ANEXOS



### Anexo A. Clasificación de Niveles de Evidencia según Sackett

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Jaeschke et al / Psychopharmacology/2021	23	Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review	Estudio retrospectivo	1b	Revisión de artículos	No es una revisión sistemática formal, aplicamos estrategias de búsqueda estructuradas que cubren las dos principales bases de datos en línea	El objetivo de este estudio fue comprender los mecanismos neurocognitivos que podrían explicar la relación entre el TDAH y la hiperconcentración. Nuestros hallazgos indican que los estudiantes universitarios que presentan síntomas de TDAH más graves y mayores dificultades de FE también experimentan hiperconcentración e hiperconcentración relacionada con la recompensa con mayor frecuencia.
Kowalczyk et al /Psychopharmacology/2023	37	Single-dose effects of methylphenidate and atomoxetine on functional connectivity during an n-back task in boys with	Estudio retrospectivo	1b	Revisión de artículos y estudios	Análisis de efectos comparativos del metilfenidato y la atomoxetina sobre la conectividad	Los pacientes que recibieron placebo mostraron hiperconectividad entre el giro parietal

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		ADHD				funcional durante la tarea n-back en comparación con placebo y evaluación de los posibles efectos de normalización de las disfunciones cerebrales bajo placebo.	superior derecho y el opérculo/ínsula central izquierdos. Con metilfenidato, los pacientes mostraron una conectividad aumentada en varias regiones en comparación con los controles. Se observó una conectividad aumentada entre el giro frontal medio derecho y otras regiones con metilfenidato. No se encontraron diferencias a nivel de todo el cerebro entre las condiciones farmacológicas. No hubo efectos de los fármacos en el rendimiento de los pacientes. Se concluyó que los efectos moduladores compartidos del metilfenidato y la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							atomoxetina sobre la conectividad parieto-insular. Y los efectos exclusivos del metilfenidato en el aumento de la conectividad en redes específicas en pacientes con TDAH.
Hoofnagle J/ National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/2021	112	Methylphenidate	Estudio prospectivo	3	1	Revisión de estudios y exposición de un caso clínico.	La lesión hepática causada por el metilfenidato oral suele ser autolimitada y se resuelve rápidamente. La lesión causada por el uso intravenoso puede ser grave y se han reportado muertes. No se han registrado casos de lesión hepática crónica o síndrome de desaparición del conducto biliar asociados con el metilfenidato oral o intravenoso. No se ha demostrado reactividad cruzada con otras

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							sustancias químicas relacionadas con las anfetaminas. Sin embargo, se ha demostrado la recurrencia de la lesión con la reexposición
Morellini et al / Frontiers in Psychology/2022	126	Social Cognition in Adult ADHD: A Systematic Review	Estudio prospectivo	1a	Incluyeron 16 estudios en nuestra revisión. Esos estudios examinan los siguientes dominios de la cognición social: Teoría de la mente (TOM). Reconocimiento y procesamiento de emociones. Empatía. Toma de decisiones.	La presente sistemática se realizó de acuerdo con los elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis PRISMA	Evidencia novedosa de que la anatomía de la DAN puede explicar en parte la variación en la respuesta al tratamiento en adultos con TDAH. Si se replican, estos hallazgos pueden ayudar a identificar predictores de la respuesta al tratamiento y guiar el desarrollo de nuevos tratamientos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Idrees et al /Neuroscience & Biobehavioral Reviews/2023	127	The effects of stimulant and non-stimulant medications on the autonomic nervous system (ANS) functioning in people with ADHD: A systematic review and meta-analysis	Estudio prospectivo	1a	Revisión de estudios	Esta revisión sistemática y metanálisis siguieron las pautas PRISMA de 2020 PRISMA, Suplemento El protocolo fue prerregistrado en PROSPERO	La cognición social se investiga principalmente a través de exámenes neuropsicológicos, pero también existen otras herramientas que podrían dar valor añadido a la investigación psicológica. Otra limitación que podría ser un punto de partida para el futuro es que los estudios que abordan la empatía y la toma de decisiones sociales son muy pobres, por lo que sugerimos y animamos a profundizar más en esos temas de investigación.
O'Callaghan et al / Brain /2021	128	Locus coeruleus integrity and the effect of atomoxetine on response inhibition in Parkinson's disease	Estudio retrospectivo	2a	19	Reclutamiento de pacientes voluntarios, que fueron estudiados sus comportamientos y evaluados con cuestionarios pertinentes.	El resultado principal fue que la atomoxetina mejoró los tiempos de reacción de señal de parada en aquellos pacientes con menor integridad del locus

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							coeruleus. Esto se produjo en el contexto de un deterioro general en la inhibición de la respuesta, ya que los pacientes con placebo tuvieron tiempos de reacción de señal de parada más largos en comparación con los controles.
Parlatini et al / Translational Psychiatry/ 2023	<sup>129</sup>	Poor response to methylphenidate is associated with a smaller dorsal attentive network in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)	Estudio prospectivo	1a	60 pacientes con TDAH	En este estudio, probamos específicamente si la anatomía cerebral previa al tratamiento se asociaba con la respuesta al tratamiento en adultos con TDAH.	Todos los no estimulantes investigados fueron más eficaces en el tratamiento del TDAH en adultos que el placebo, mientras que el placebo tuvo mejor aceptabilidad y tolerabilidad.
Rostami Kandroodi M, Cook JL, Swart JC, Froböse MI, Geurts DEM, Vahabie AH, et al/ Psychopharmacology/2021	<sup>130</sup>	Effects of methylphenidate on reinforcement learning depend on working memory capacity	Estudio prospectivo	1a	120	Efectos de una provocación aguda de catecolaminas con metilfenidato (20 mg, oral) en un nuevo paradigma de aprendizaje inverso probabilístico en un	Enfocarse en que los prematuros o grupos específicos de prematuros según el peso al nacer tienen un riesgo ligeramente mayor de recibir un diagnóstico de TDAH

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>diseño aleatorio doble ciego dentro del sujeto. El paradigma fue diseñado para separar los efectos sobre la evitación del castigo de los efectos sobre la perseveración de la recompensa. Dada la gran variabilidad individual conocida en los efectos del metilfenidato, estratificamos nuestros efectos según la capacidad de la memoria de trabajo y el rasgo de impulsividad, modulando supuestamente los efectos del metilfenidato, en una muestra grande ( n = 102) de voluntarios sanos.</p>	<p>en la edad adulta que otros, podría allanar el camino para intervenciones dirigidas a reducir la carga. Por otro lado, la falta de diferencias en los síntomas autorreportados de TDAH entre adultos nacidos prematuros y a término envía un mensaje positivo para los propios individuos nacidos prematuros, sus familias y profesionales de la salud.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Newcorn et al / Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America /2022	131	Nonstimulant Treatments for ADHD	Estudio observacional	3	Revisión bibliográfica de estudios	Revisar y proporcionar información sobre medicamentos aprobados por la FDA para el TDAH. Revisión, eficacia y perfil de tolerabilidad y seguridad.	Actualmente los no estimulantes aprobados, tienen tamaños de efecto moderados, aunque algo más bajos en promedio que para los estimulantes. Se ve una respuesta más robusta en un subgrupo de aquellos tratados. La duración del efecto es generalmente más larga que para los estimulantes. Los no estimulantes pueden ser utilizados en monoterapia o tratamiento

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>combinado. Combinar no estimulantes con estimulantes puede ser una estrategia efectiva para prolongar la cobertura, mejorar la eficacia y limitar los efectos secundarios de ambas clases de medicamentos.</p> <p>La atomoxetina ha demostrado que es efectiva para tratar niños y adultos con trastornos de ansiedad y podría ser una elección para esta población</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Qu et al / Molecular Psychiatry /2024	132	The effects of methylphenidate and atomoxetine on Drosophila brain at single-cell resolution and potential drug repurposing for ADHD treatment	Estudio observacional	3	Revisión bibliográfica sobre estudios previos.	En el estudio, se propone un nuevo enfoque para la investigación rápida y rentable de la respuesta a MPH y ATX con células afines.	Exploración de posibles dianas del TDAH y proporcionamos una lista de candidatos para la reutilización de fármacos.
Weiss, Childress & Donnelly/Journal of Attention Disorders/2021	133	Efficacy and Safety of PRC-063, Extended-Release Multilayer Methylphenidate in Adults with ADHD Including 6-Month Open-Label Extension	Estudio prospectivo	1a	333 participantes completaron el ensayo doble ciego; 184 ingresaron al estudio abierto	En total, se evaluaron para ingresar al estudio 465 adultos $\geq 18$ años de edad que cumplían con los criterios de diagnóstico del TDAH del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (5.ª ed., Asociación Estadounidense de Psiquiatría, DSM -5). Los diagnósticos se confirmaron mediante la entrevista diagnóstica de TDAH	Enfatiza el importante papel de la memoria de trabajo en el aprendizaje por refuerzo, según lo informado en destacados trabajos computacionales y conductuales recientes, y resalta la dependencia de esta interacción en la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						en adultos de Conners para el DSM-IV	función catecolaminérgica.
Roberts et al/European Neuropsychopharmacology/2020	134	How effective are pharmaceuticals for cognitive enhancement in healthy adults? A series of meta-analyses of cognitive performance during acute administration of modafinil, methylphenidate and D-amphetamine.	Estudio prospectivo	1a	595 estudios utilizando Web of Science, 585 utilizando Scopus y 391 utilizando PubMed.	Las búsquedas de literatura se guiaron por los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). La estrategia de búsqueda formal comprendió la búsqueda en tres bases de datos electrónicas (PubMed, Scopus y Web of Science) en noviembre de 2019.	Estos estudios demostraron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un novedoso tratamiento MPH de 16 horas de liberación multicapa sobre los síntomas centrales del TDAH y el potencial de mejora máxima con la optimización de la dosis. El medicamento fue bien tolerado, con un perfil de EA comparable al observado en otros estudios con estimulantes en adultos. El tratamiento con PRC-063 no pareció ocurrir a expensas del sueño, y se consideró que la mayoría de los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							pacientes tenían un sueño normal al final del tratamiento. Los adultos pueden beneficiarse de formulaciones de 16 horas que cubren la duración de un día típico de un adulto, sin los desafíos de tener que aumentar con dosis adicionales de estimulantes. Para obtener una mejor comprensión de la eficacia real de PRC-063, se necesitaría un estudio doble ciego, aleatorizado y de dosis optimizada.
Retz et al/ Journal of Neural Transmission/2020	135	Methylphenidate treatment of adult ADHD patients improves the degree of ADHD severity under routine conditions	Estudio prospectivo	1a	468 pacientes adultos con TDAH de 126 sitios	Un estudio prospectivo no intervencionista según el artículo 4,23(3) de la ley alemana sobre medicamentos (AMG), respaldado por un voto positivo	Los efectos del metilfenidato sobre el espesor cortical medial derecho difieren entre niños y adultos infiere que el fármaco afecta el desarrollo de la materia gris en esta región del cerebro. Esto justifica

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						del comité de ética del Sarre.	su replicación en grupos más grandes con un seguimiento más prolongado para determinar si este efecto también puede observarse en otras regiones corticales del cerebro y si puede tener consecuencias a largo plazo.
Radonjić et al / CNS Drugs/ 2023	136	Nonstimulant Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults: Systematic Review and Meta-analysis	Estudio prospectivo	1a	Se incluyeron 18 estudios en los metanálisis (4308 participantes) más un estudio adicional en la síntesis narrativa (374 participantes)	Las fuentes de datos, las búsquedas y la selección de estudios se basaron en un metanálisis en red de ensayos clínicos aleatorios (ECA)	a farmacoterapia con MPH mejora la gravedad del TDAH en la práctica clínica habitual. Este estudio no intervencionista confirma la eficacia positiva y el perfil de seguridad del MPH para el tratamiento de adultos con TDAH en la práctica habitual, como ya se informó en los ECA EMMA y QUMEA y COMPAS. Además, el estudio reveló efectos positivos en el funcionamiento

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>cotidiano cuando se trata con MPH. Hallazgos importantes como la tasa de respuesta relativamente baja informada en la autoevaluación del paciente y la dosis diaria marcadamente baja de 40 mg/día indican que la titulación de la dosis no se aprovecha plenamente en la práctica habitual y puede conducir a resultados de tratamiento individualizados subóptimos. Una titulación de dosis más cuidadosa podría mejorar aún más el beneficio positivo del MPH observado en la atención habitual.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Sarmiento et al/ Tesis Universidad de Las Américas, Quito /2021	137	Prevalencia y factores de riesgo del consumo de psicoestimulantes: modafinilo, metilfenidato, cafeína y nicotina en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas, en el periodo septiembre 2021 – febrero 2022	Estudio prospectivo	2b	Búsqueda de bibliografía y estudios.	Se elaboró una encuesta ajustada a las necesidades del estudio, desarrollada por los autores con base en preguntas mixtas: elección única, dicotómicas, politómicas y abiertas.	De todas las variables analizadas, el conocimiento del mecanismo de acción de los psicoestimulantes es la única estadísticamente relevante para el consumo de estas sustancias. Los efectos secundarios percibidos con mayor frecuencia tras el consumo de psicoestimulantes son cefalea e insomnio, también efectos gastrointestinales como estreñimiento o dolor abdominal, síntomas así como alucinaciones, taquicardia o pérdida de peso, pero en menor proporción.
Yoo et al / NeuroImage : Clinical / 2020	138	Prediction of sleep side effects following methylphenidate treatment in ADHD youth	Estudio prospectivo	2b	83 sujetos con TDAH		Se comparó la precisión de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>clasificación de diferentes modelos, Se identificaron síntomas de falta de atención, variabilidad del tiempo de respuesta, polimorfismos genéticos y conectividades cerebrales como características diferenciadoras. En la etapa de validación.</p> <p>Nuestros resultados brindan apoyo</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							preliminar a la combinación de clasificadores multimodales, en particular características de neuroimagen, como un método informativo que puede ayudar a predecir los efectos secundarios del MPH en el TDAH.
Garcia-Argibay et al / JAMA Network Open / 2024	139	Methylphenidate and Short-Term Cardiovascular Risk	Estudio prospectivo	1a	252 382 individuos, 57,8% hombres y 42,2% mujeres	Estudio de cohorte poblacional retrospectivo se basó en datos del registro nacional sueco. Con análisis estadísticos.	Los individuos que recibieron metilfenidato mostraron un ligero aumento en el riesgo cardiovascular en comparación con los controles emparejados

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>durante los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque no se encontró evidencia de un aumento del riesgo del 20% o más, y no hubo diferencias significativas en el aumento del riesgo entre personas con y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se sugiere considerar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio del metilfenidato antes de iniciar el tratamiento, independientemente de los antecedentes cardiovasculares.</p>
Retz et al / Der Nervenarzt / 2020	140	Medikamentöse Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter	Estudio prospectivo	2a	Búsqueda de bibliografía y estudios de metaanálisis.	Se hace una revisión donde se presentan los datos y se examinan las bases del tratamiento farmacológico del TDAH en adultos.	La efectividad y tolerabilidad del tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							(TDAH) se ha demostrado ya para personas con 18 años o más. La aprobación de varios medicamentos en los últimos años ha mejorado significativamente las posibilidades de tratamiento de pacientes adultos con TDAH. Aún se registran déficits significativos en la atención a personas con TDAH adultos.
Konyucu et al / Current Psychiatry Reports / 2022	<sup>141</sup>	ADHD and Anxiety Disorder Comorbidity in Children and Adults: Diagnostic and Therapeutic Challenges	Estudio prospectivo	2b	Búsqueda de bibliografía y estudios de metaanálisis.	Se hace una revisión donde se presentan los datos y se examinan las relaciones que tiene el TDAH con la ansiedad como comorbilidad y como el tratamiento farmacológico ayuda en la sintomatología en adultos.	En estudios realizados tanto en la infancia como en la edad adulta se han descrito tasas elevadas de comorbilidad entre el TDAH y los trastornos de ansiedad. Los resultados de estos estudios han confirmado la existencia de una

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							relación compleja entre ambos trastornos. El TDAH y la ansiedad se afectan mutuamente y un trastorno puede provocar otro. La estrecha relación entre ambos trastornos y la presencia de síntomas superpuestos pueden provocar dificultades diagnósticas y terapéuticas.
Von Heydwofff / Psychopraxis. Neuropraxis / 2019	<sup>142</sup>	Behandlung von ADHS bei Erwachsenen mit Atomoxetin	Estudio retrospectivo	2b	Dividido en dos secciones, la primera se realiza en 3 individuos y la segunda sección en 9.	Se realiza un análisis con base en casos clínicos y experiencias de pacientes que utilizan o utilizaron atomoxetina.	La atomoxetina (ATX) es un medicamento cuya efectividad y dosificación varían entre individuos. Aunque suele ser considerada después de los estimulantes, puede ser la primera opción en casos específicos, especialmente cuando los estimulantes no son bien tolerados o efectivos, o se presentan otros trastornos como

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							desorganización, hiperactividad intensa, tics, ansiedad, adicciones o psicosis.