

Cápsulas de liberación prolongada de metilfenidato: una nueva formulación para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad

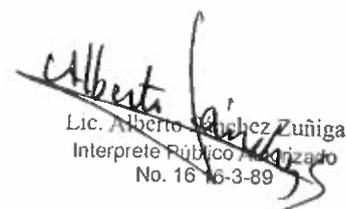
Pilar García-García ¹, Francisco López-Muñoz ^{1,*}, Juan D. Molina ², Roland Fischer ³ y Cecilio Alamo ¹

¹ *Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España;* ² *Unidad de pacientes hospitalizados agudos, Hospital Psiquiátrico Dr. Lafora, Madrid, España* y ³ *Medice chem.-phar., Fabrik Pütter GmbH & Co.KG, Iserlohn, Alemania*

Resumen: En los últimos años, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) ha sido objeto de creciente interés, y se han introducido diferentes fármacos para su tratamiento. Por lo tanto, existe una variedad de medicamentos para el TDAH, pero se necesitan nuevas formulaciones para una terapia más individualizada. La elección dependerá de las circunstancias y la evaluación detallada. Una nueva formulación de metilfenidato de liberación prolongada (Medikinet) ha aumentado las opciones de tratamiento de administración de medicamentos para el TDAH. Medikinet combina las ventajas de las formulaciones de metilfenidato de liberación inmediata (IR) y de metilfenidato de liberación prolongada (ER), con inicio rápido y duración de acción prolongada (7-8 h), en una dosis única destinada a la administración una vez al día. El perfil de concentración-tiempo se logra a través de la formulación particular de Medikinet, cuya cápsula de gelatina dura contiene 50 % de micropartículas con recubrimiento entérico y 50 % sin recubrimiento, que proporcionan tanto una primera liberación inmediata como una segunda liberación retardada. Los gránulos recubiertos solo se disuelven a un pH > 5.5 y liberan el fármaco activo de forma sostenida en el intestino. No hay diferencia en la biodisponibilidad del producto IR/ER cuando la administración sigue a un desayuno normal o alto en calorías. Medikinet también muestra una biodisponibilidad comparable a la del régimen de liberación inmediata de 10 mg bid, así como un alto nivel de eficacia y buena capacidad de tolerancia. En esta revisión, describimos la farmacocinética de Medikinet y comparamos sus características con las de otras formulaciones utilizadas para tratar el TDAH.

* Autor para correspondencia: Tel: +34 91724 8210; Fax: +34 91724 8205; Correo electrónico: frlopez@juste.net

Gary W. Caldwell/Atta-ur-Rahman/Z. Yan/M. Iqbal Choudhary (Eds.) Todos los derechos reservados - © 2009 Bentham Science Publishers.


Lic. Alberto Sánchez Zuñiga
Interprete Público Autorizado
No. 16 16-3-89

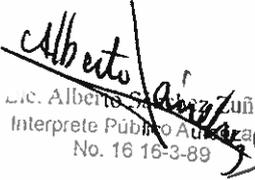
INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una de las condiciones neuropsiquiátricas que ha recibido más atención en la literatura científica en los últimos años [1]. La mayoría de los autores reconocen que el TDAH es el problema más extendido en neurología del desarrollo y una de las razones más comunes de consultas neuropediátricas [24]. Se reconoce que la prevalencia de este trastorno está en alrededor de 5-6 % en niños en edad escolar, y de 1 a 6 % en la población adulta [3,5-9]. El TDAH es, por lo tanto, un trastorno altamente prevalente en todo el espectro del desarrollo [9]. Los síntomas centrales del TDAH incluyen déficit de atención, hiperactividad e impulsividad, que deben revisarse en el contexto de cada grupo de edad [10]. Este trastorno también tiene una amplia gama de consecuencias, la más común es el retraso en el progreso académico, dificultades de comprensión al leer, inestabilidad de las relaciones con amigos y compañeros de clase, baja autoestima y desorganización. Los niños que padecen este trastorno tienen más probabilidades, como menores, de verse involucrados en infracciones de tránsito y accidentes automovilísticos, y de tener relaciones sexuales tempranas e incontroladas, lo que puede conducir a enfermedades de transmisión sexual y paternidad o maternidad no deseadas [4,11-13]. Además, generan un costo médico total y el uso de recursos médicos muy superiores a los de sus pares sin TDAH.

El tratamiento farmacológico de este trastorno se remonta a más de 50 años, con el uso de psicoestimulantes, el tipo de fármaco que se ha sometido a la mayoría de las investigaciones en niños con TDAH, y cuya eficacia se ha demostrado en una gran cantidad de ensayos clínicos [4,9,14-16]. Los psicoestimulantes constituyen la farmacoterapia primaria para niños diagnosticados con TDAH, y entre el 73 % y el 94 % de los niños con TDAH responden a estimulantes, como metilfenidato, dexanfetamina y pemolina [17-19].

El metilfenidato es el estimulante más conocido y utilizado para tratar el TDAH en niños, representa al menos del 70 % al 90 % de la terapia con medicamentos para el TDAH, mientras que la dexanfetamina y la pemolina generalmente se consideran terapias de segunda línea (y otros agentes terapéuticos todavía están en la etapa de desarrollo). Los datos muestran que la dexanfetamina es igualmente efectiva que el metilfenidato, pero la clase farmacológica de las amfetaminas se usa de manera más reacia que el metilfenidato. De hecho, en la mayoría de los países europeos, la dexanfetamina no está disponible comercialmente. La pemolina está disponible bajo uso restringido, ya que puede causar un aumento de las enzimas hepáticas y, muy raramente, hepatotoxicidad irreversible. Por lo tanto, no se considera como un fármaco de primera elección [10,12,19].

En los últimos años, la investigación farmacológica en este campo, en lugar de centrarse en la búsqueda de nuevos fármacos terapéuticos, se ha lanzado al desarrollo de nuevas formulaciones de estimulantes [20-23], con el objetivo de lograr un mejor control de los niños con TDAH con una sola dosis diaria. Sin embargo, también se han realizado investigaciones con medicamentos no estimulantes, como atomoxetina, bupropión o modafinilo. Aun así, son las nuevas formulaciones con metilfenidato las que están despertando el mayor interés terapéutico, dadas sus ventajas con respecto al tratamiento del TDAH y, en consecuencia, a la mejora de sus síntomas [4,10,18,24].


Lic. Alberto Suárez Luñiga
Interprete Público Autorizado
No. 16 16-3-89

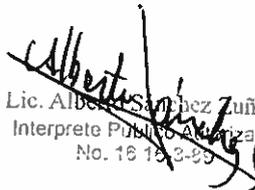
TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

La combinación de comportamiento desatento, impulsivo e hiperactivo se reconoce como un trastorno clínicamente relevante cuando estos síntomas son graves, cuando el desarrollo mental es inapropiado y cuando hay un deterioro de las relaciones sociales en el contexto escolar y familiar [10].

Este trastorno del comportamiento se conoce actualmente como trastorno por déficit de atención (TDA) o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), aunque a lo largo de la historia a esta patología se le ha denominado con otros nombres, como hipercinesia, síndrome hipercinético o disfunción cerebral mínima (MBD). La primera aproximación clínica al TDAH se atribuye al médico y letrado alemán Heinrich Hoffman, quien en 1854 llamó a su hijo "Fidgety Philip". Más tarde, en 1902, el pediatra británico George Frederic todavía se refiere a las condiciones mentales relacionadas con la anormalidad del control moral (refiriéndose a la capacidad cognitiva para distinguir lo bueno de lo malo) en niños de inteligencia normal. A principios del siglo XX, la hipótesis principal para explicar la hiperactividad de los niños se basaba en la disfunción cerebral. Por lo tanto, la concepción inicial implicaba una lesión cerebral mínima, pero a fines de la década de 1950 se había convertido en una disfunción cerebral mínima. En 1960, Stella Chess introdujo la idea del síndrome del niño hiperactivo, considerándolo como un diagnóstico de desarrollo con buen pronóstico. En la década de 1970, se había identificado la tríada de síntomas que actualmente definen el TDAH: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad.

En 1972, la conceptualización de este trastorno dio un giro radical gracias a la contribución de Virginia Douglas, de la Universidad McGill, quien propuso que su síntoma principal era el déficit de atención, en lugar de la hiperactividad. Finalmente, el Manual diagnóstico y estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III, 1980) registró el trastorno por déficit de atención con y sin hiperactividad [25,26]. Actualmente, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) [27] y el DSM [28], los términos que se usan principalmente son trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y trastorno hipercinético (HKD), que pueden considerarse sinónimos [29,30].

Una revisión del desarrollo histórico del concepto de TDAH revela que esta patología no es en absoluto un descubrimiento reciente, aunque hoy está recibiendo más atención, su diagnóstico está mejorando y se está entendiendo mejor. Por lo tanto, tanto el DSM-IV como el ICD-10, utilizados como criterios de diagnóstico por especialistas en TDAH, dividen este trastorno en tres síntomas principales: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad [20,31]. El TDAH es, por lo tanto, un patrón persistente de falta de atención y/o hiperactividad/impulsividad que es más frecuente y severo que el que normalmente se observa en sujetos de un nivel de desarrollo similar. Algunos síntomas deben aparecer necesariamente antes de los 7 años, pero es solo a partir de esta edad que generalmente se diagnostica la afección. Los síntomas deben ocurrir en dos contextos diferentes: el de la escuela o el trabajo y el de la familia.


Lic. Alberto Sánchez Zuñiga
Interprete Público Autorizado
No. 16 15 3-89

Dentro de los diferentes subtipos de TDAH identificados, el más común es la forma combinada (60 %), que abarca las formas desatento (30 %) e hiperactivo/impulsivo (10 %). Con respecto al género, el TDAH es más frecuente en los niños, la proporción niño: niña es 3:1, aunque la literatura incluye proporciones de hasta 9:1 [32-33], y según los subtipos mencionados anteriormente, la proporción es 4:1 para el subtipo hiperactivo y 2:1 para el de falta de atención [25]. Según el DSM-IV, la prevalencia estimada de TDAH es del 3 % al 5 %. Sin embargo, amplios estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de síntomas de TDAH en niños es del 9 % al 20 %, dependiendo de la metodología utilizada para diagnosticar el trastorno [27, 30, 32, 34].

Como el TDAH a menudo se asocia con trastornos comórbidos, es importante buscar evidencia de otras afecciones, como los trastornos de estrés y los trastornos de adaptación. Una reciente revisión exhaustiva de la literatura informó las tasas de comorbilidad para niños con TDAH clínicamente referidos en 30-50 % para trastornos de conducta, 15-75 % para trastornos del estado de ánimo, aproximadamente 25 % para trastornos de ansiedad y entre 10 % y 90 % para trastornos del aprendizaje [30,34-36].

Existe un creciente consenso de que el TDAH continúa durante la adolescencia y, a menudo, también en la edad adulta, aunque en forma ligeramente alterada. Se estima que alrededor del 70 % de los niños llevarán su TDAH a la adolescencia y el 10 % a la edad adulta. Su alta prevalencia en la infancia, combinada con los resultados del seguimiento, sugiere que aproximadamente el 2 % de los adultos pueden sufrir TDAH. Esto haría que el TDAH sea un trastorno adulto relativamente común que puede estar sub-identificado en clínicas psiquiátricas para adultos [34,37].

Para diagnosticar el TDAH, los médicos deben obtener el historial de síntomas específicos de quienes conocen mejor al niño, generalmente los padres y los maestros. Se han desarrollado escalas de calificación con síntomas específicos de TDAH y proporcionan un enfoque sistemático para documentar la historia clínica. Además, se pueden usar varios instrumentos psicométricos para calificar el comportamiento y el rendimiento y para medir la mejora del TDAH. La observación directa en entornos clínicos a menudo no confirma los informes de padres o maestros. Si es necesaria la confirmación de informes subjetivos, se recomienda la observación en los entornos naturales del hogar o la escuela [8,36]. Las pruebas psicológicas, especialmente con tareas de atención/concentración y aprendizaje, son métodos de apoyo para el diagnóstico [30,38], pero aún es difícil separar la causa y la consecuencia.

Se han hecho intentos para aclarar la fisiopatología del TDAH desde varias perspectivas, pero la etiología del TDAH sigue siendo desconocida [32,34,39-41]. Sin embargo, parece existir una base genética considerable que hace que estos niños sean vulnerables a otros factores, como las complicaciones obstétricas y postnatales, así como a otros factores ambientales (fumar durante el embarazo, agentes tóxicos como el plomo, etc.). Por lo tanto, la frecuencia del TDAH y de otros trastornos psiquiátricos es mayor en los familiares de primer orden de los pacientes con esta enfermedad, aunque lo que se hereda puede no ser las manifestaciones clínicas sino más bien una vulnerabilidad neurobiológica particular [8,25], como se sugiere mediante estudios de familias,

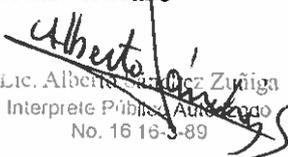
comparaciones de gemelos y estudios de niños adoptados, que brindan cierto apoyo para la posible transmisión genética. Se han reportado influencias genéticas de alrededor del 60 % de la herencia para algunas formas de TDAH. Los genes que influyen en los sistemas de dopaminérgicos pueden desempeñar un papel en la transmisión genética, y se ha sugerido que el gen transportador de dopamina y el gen del receptor de dopamina D4 están asociados con el TDAH [32,34,41].

La investigación actual apoya una causa neurobiológica del TDAH. Neuroquímicamente, el TDAH parece estar relacionado con un desequilibrio entre los sistemas neurotransmisores dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos, caracterizados por una disminución de la dopamina (DA) y un aumento de la noradrenalina (NA) [42]. La ubicación neuroanatómica de los déficits parece estar en las áreas corticales y subcorticales, particularmente en el lóbulo frontal y el lóbulo prefrontal. Las tomografías por emisión de positrones (PET) revelan una disminución del metabolismo cerebral en la corteza superior premotora y prefrontal, así como una disminución del flujo sanguíneo hacia el cuerpo estriado en los niños con TDAH [43]. Tanto NA como DA participan en numerosos procesos cognitivos (atención, estado de alerta, función ejecutiva, etc.) que parecen funcionar de manera defectuosa en el TDAH. El mantenimiento de altos niveles de vigilancia y atención dependen de la modulación de catecolaminas de las cortezas prefrontal, cingulada y parietal, así como del núcleo estriado, el hipocampo y el tálamo. En todas estas estructuras hay una participación sustancial de las neuronas catecolaminérgicas.

Aunque la fisiopatología del TDAH no se ha aclarado completamente, parece haber una desregulación de los niveles de DA y NA que conduciría a una alteración en las funciones ejecutivas mediadas frontalmente, y el desequilibrio adrenérgico podría significar que las funciones psicológicas necesarias para que las respuestas apropiadas a los estímulos ambientales se alteren. La corteza prefrontal depende de una adecuada conservación dopaminérgica y noradrenérgica para mantener un funcionamiento óptimo, como se señaló anteriormente. Por lo tanto, la hipofunción dopaminérgica es el núcleo patógeno del TDAH, en el que hay un aumento en el transportador de dopamina, lo que sugiere una regulación disfuncional de la dopamina o de sus receptores, lo que conducirá a una menor cantidad de dopamina en la hendidura sináptica. La consecuencia de la desregulación catecolaminérgica es que el procesamiento de los estímulos externos e internos se ve afectado, por lo que los comportamientos impulsivos indicarían una falla en el sistema para la gratificación retrasada, mientras que la actividad motora excesiva indicaría una falla en los sistemas de inhibición, que involucran estructuras frontales y límbicas [39,40].

MANEJO TERAPÉUTICO DEL TDAH

Se pueden distinguir dos modos de tratamiento para el TDAH; por un lado, el modo farmacológico, que tiende a aplicarse junto con el tratamiento psicológico, y por otro, el modo no farmacológico, que incluiría diversas terapias como educación, cognitivo-conductual y otros abordajes psicológicos y psiquiátricos [8,17,25,36,44]. La mayoría de los autores recomiendan el tratamiento multimodal, que combina farmacoterapia y tratamiento psicológico. Debe tenerse en cuenta que, sin un tratamiento adecuado para cada paciente, el TDAH puede conducir, como hemos señalado, a una variedad de circunstancias: fracaso


Lic. Alberto Sánchez Zuñiga
Interprete Público Autorizado
No. 16 16-3-89

académico, estigmatización social, etc. Además, el trastorno puede causar un deterioro del funcionamiento ocupacional y social y puede tener un efecto negativo en la estabilidad emocional [12,17].

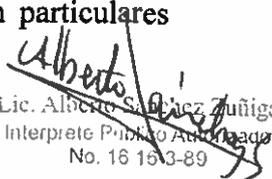
Los regímenes de tratamiento mencionados surgieron del estudio MTA (Estudio de Tratamiento Multimodal de Niños con Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad) llevado a cabo en los Estados Unidos, un brazo de tratamiento llamado "Atención Comunitaria", en el cual el tratamiento del TDAH no fue estipulado por el protocolo de estudio. Se puede suponer que la selección de tratamiento en este brazo de estudio refleja las decisiones de tratamiento habituales para el TDAH en los EE. UU. Se administraron medicamentos al 67 % de estos niños. De los 97 niños con medicamentos en este brazo, 84 (87 %) fueron tratados con metilfenidato, mientras que solo 6 (6 %) fueron tratados con anfetaminas. Existen diferencias culturales considerables en el uso de estimulantes. En Europa, donde su prescripción ha sido restringida por costumbre y por ley, las pautas clínicas recomiendan inicialmente un régimen riguroso de múltiples intervenciones psicosociales, tales como modificación del comportamiento, terapia cognitiva, terapia familiar y consulta docente; En América del Norte, donde la prescripción de estimulantes ha sido generalmente aceptada durante décadas, las guías clínicas recomiendan un régimen terapéutico farmacológico inicial [12,17,19,44].

Las principales conclusiones del estudio MTA sugieren que un régimen de medicación cuidadoso (principalmente metilfenidato) es superior al tratamiento conductual solo. La terapia con medicamentos combinada con el tratamiento conductual parece ser el tratamiento más beneficioso para el TDAH, especialmente en niños con trastornos de ansiedad adicionales [12,17,45]. Por lo tanto, el fármaco más utilizado en estos pacientes es el metilfenidato, cuya eficacia está respaldada por numerosos estudios y, de hecho, por su uso constante durante cinco décadas [25,45,46].

Al mismo tiempo, es importante destacar que el tratamiento de los pacientes con TDAH es complejo y multidisciplinario, y está condicionado por una gran cantidad de factores, algunos intrínsecos, como las características individuales de cada paciente, sexo, edad, etc. y algunos extrínsecos, como el entorno familiar y social. En resumen, la terapia debe basarse en cuatro pilares terapéuticos: los enfoques familiar, pedagógico, psicológico y farmacológico. El objetivo general del tratamiento debe ser mejorar el funcionamiento cognitivo, conductual y social del niño y aumentar su autoestima, con el mínimo de efectos secundarios. De todos los enfoques terapéuticos, el tratamiento combinado (o multimodal) es el que, en general, parece ofrecer los mejores resultados en la actualidad.

METILFENIDATO

Las diversas pautas para el tratamiento del TDAH coinciden en el hecho de que los estimulantes del sistema nervioso central son extremadamente efectivos en la mejora de los síntomas del TDAH. Entre estos estimulantes destaca el metilfenidato (MF), como ya se mencionó. De hecho, la farmacología con MF se ha convertido en un foco de gran interés a raíz del desarrollo de diferentes formulaciones de liberación controlada con particulares perfiles farmacocinéticos y de entrega de fármacos y [10,16,18,19,47-51].


Lic. Alberto Sánchez Zuñiga
Interprete Público Autorizado
No. 16 1593-89

El mecanismo por el cual el MF produce efectos psicoestimulantes parece depender prominentemente de la facilitación de la neurotransmisión catecolaminérgica. Se cree que el MF actúa como una sustancia simpaticomimética indirecta, pero predominantemente a través de la transmisión de dopamina (DA), y menos a través de los sistemas de norepinefrina (NE) o serotonina (5-HT). Reconociendo que el MF se une con alta afinidad al transportador DA o al canal de captación, se ha propuesto que dicha unión bloquea el aclaramiento sináptico de la DA liberada por impulso, lo que lleva a una mediación neuroquímica post-sináptica prolongada [44,52].

El clorhidrato de metilfenidato (clorhidrato de metil 2-fenil-2- (2-piperidil) acetato) es un éster básico de ácido fenilacético (Fig. 1). Se formula en forma de sal clorhidrato muy soluble. La estructura molecular de MF contiene un resto básico de feniletilamina que es común a los agentes psicoestimulantes como las anfetaminas, y se cree que es responsable de su perfil de acción similar a la anfetamina. La presencia de dos centros quirales en la estructura de MF permite cuatro estereoisómeros posibles, pero todos los productos de MF actuales, así como la solicitud de autorización de comercialización del producto, contienen el medicamento en forma racémica, una mezcla 50:50 del treo -R, R (+) - y treo-S, S (-)-isómeros. El estereoisómero treo-R, R (+) parece ser casi exclusivamente responsable de los efectos catecolaminérgicos de MF racémico [53].

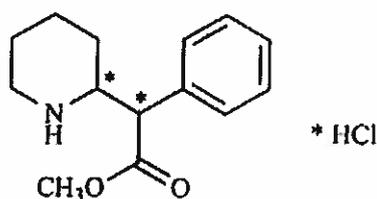


Figura 1). Estructura molecular del clorhidrato de metilfenidato.

Farmacocinética de metilfenidato

Las propiedades farmacocinéticas del clorhidrato de MF, que se muestran en la Tabla 1, se describen detalladamente en la literatura [10,25,44,54-57]. Como se sabe de otras drogas psicoactivas, existe un rango considerable de variación interindividual en los niveles séricos del MF. Además, los niveles séricos de MF muestran variaciones intraindividuales; esto es, un sujeto determinado puede tener diferentes niveles séricos en días diferentes. Por lo tanto, los niveles plasmáticos no han resultado útiles en la práctica clínica estándar. Los datos sobre la correlación entre los niveles séricos de MF y la respuesta clínica son contradictorios [25, 55,58].

Alberto Zamora
Lic. Análisis Químico Zamora
Interprete Público Zamora
No. 16 16-8-89

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de las diferentes formulaciones de metilfenidato

Parámetros	Concerta® 1 cápsula de 18 mg	Rubifen® 1 cápsula de 10 mg *	Medikinet® 1 cápsula de 20 mg
% de liberación inmediata	22	100	50
% de liberación prolongada	78	0 0	50
C _{máx} (ng/mL)	3.7	9 9	6.4
T _{máx} (h)	6.8	1-2	2,75
AUC _{0-inf} (ng.h.mL ⁻¹)	41.8	Variabilidad interindividual	48.9
T _{1/2} (h)	3.5	2	3.2
Duración del efecto (h)	12	3-4 h	≥ 7-8

* Una dosis de Concerta® es igual a tres dosis de Rubifen®; C_{máx}: concentración máxima; T_{máx}: tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima; AUC: área bajo la curva; t_{1/2}: semivida de eliminación.

El metilfenidato es un fármaco básico y, como tal, está pobremente unido (aproximadamente el 15 %) a la proteína plasmática. La baja unión al plasma lo hace altamente susceptible de cruzar la barrera hematoencefálica. Las dosis terapéuticas típicas de MF proporcionan una T_{máx} de 1.5 - 2.5 horas, alcanzando una C_{máx} de 6 - 15 ng/mL con una T_{1/2} de 2 - 3.5 horas. Los parámetros farmacocinéticos para niños y adultos parecen ser comparables [10,59].

Los estudios en animales (ratas) han demostrado que el MF se acumula en tejidos fácilmente perfundidos, favoreciendo al riñón > pulmón > cerebro > corazón > hígado. La concentración cerebral de MF es aproximadamente ocho veces mayor que la del suero.

El metilfenidato se metaboliza rápidamente y se excreta en la orina, y también aparecen pequeñas cantidades en las heces [10,60,61]. La ruta metabólica principal es la hidrólisis de la función del éster al ácido carboxílico correspondiente, comúnmente conocido como ácido ritalínico, (ácido 2-fenil-2-piperidilacético), que representa aproximadamente el 80 % de la dosis. Los metabolitos menores incluyen p-hidroxi, oxo y derivados conjugados del MF. Una pequeña porción de MF es metabolizada por el sistema hepático microsomal oxidasa. Menos del 1 % aparece en la orina como MF sin cambios [10,61].

FORMULACIONES DE METILFENIDATO

Hay tres formulaciones farmacéuticas de MF: formulación de liberación inmediata o de acción corta, metilfenidato de liberación sostenida o de acción intermedia, y metilfenidato de acción prolongada o de liberación prolongada [9,10,23,57].

De liberación inmediata de metilfenidato (Ritalin, Rubifen), cuyas propiedades farmacocinéticas se muestran en la Tabla 1, libera el 100 % del metilfenidato en la cápsula

Alberto Sánchez Zúñiga
Lic. Alberto Sánchez Zúñiga
Interprete Público A. A. A. A.
No. 15 16-3-89

en la administración. Esta formulación tiene un efecto terapéutico de 2 a 4 horas, lo que significa que en muchos casos son necesarias dos o tres administraciones para lograr un efecto sostenido [62]. Además, la disminución abrupta de las concentraciones plasmáticas de MF puede producir un efecto de rebote. Debido a la vida media relativamente corta de dos a (como máximo) cuatro horas, en muchos pacientes, una dosis única de metilfenidato de liberación rápida en la madrugada hace que los síntomas del TDAH aumenten nuevamente durante la última parte de la mañana escolar; esto también crea dificultades considerables en el contexto familiar a la hora de hacer la tarea [63]. Además, los efectos de rebote no se ven con poca frecuencia en la escuela a medida que el efecto disminuye. Muchos niños afectados, por lo tanto, requieren una segunda dosis antes del mediodía mientras aún están en la escuela.

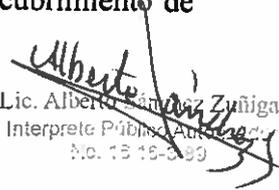
El D-metilfenidato (Focalin) es una variante racémica del metilfenidato comercializada en los Estados Unidos. Este es un desarrollo de la formulación clásica, de la cual se ha eliminado el isómero L relativamente inactivo. Por lo tanto, este producto contiene solo el isómero D, de modo que con la mitad de la dosis se obtiene el mismo efecto que con la formulación convencional [10,64-66].

Con el objetivo de resolver el problema de administrar múltiples dosis de MF, se diseñaron sistemas de liberación modificados. Tanto en los Estados Unidos como en Europa existen diferentes sistemas modificados de liberación de MF y otros medicamentos utilizados en el tratamiento del TDAH, lo que significa que los productos tienen características diferentes (Tabla 1). Entre las formulaciones específicas de metilfenidato se encuentran la tecnología SODAS, el sistema CD, la tecnología OROS, el sistema de liberación transdérmica (parche para la piel) y, finalmente, cápsulas que contienen diferentes tipos de gránulos. La presente revisión abordará en profundidad las características farmacológicas de esta última formulación nombrada.

La administración de metilfenidato con la tecnología SODAS (Spheroidal Oral Drug Absorption System), cuyo representante es Ritalin LA®, implica el uso de una cápsula compuesta de una cubierta que contiene la mitad de la dosis de MF en forma de MF de liberación inmediata, mientras que la otra la mitad tiene una capa de protección entérica que permite la liberación del agente activo después de 4 horas. En realidad, la formulación LA mimetiza, en una sola aplicación, la administración de liberación inmediata de MF dos veces, separadas por 4 horas. La principal ventaja de esta formulación es la conveniencia de la administración [10,67,68].

El metilfenidato CD, cuyo nombre comercial es Metadate CD®, se caracteriza por la combinación, en una sola cápsula, de 30 % de MF de liberación inmediata y 70 % de MF de liberación lenta. De esta forma se logra un efecto prolongado, sostenido durante 9 horas. Desde la perspectiva farmacéutica, utiliza una técnica similar a la técnica SODAS [10,67-69].

El metilfenidato con tecnología OROS (Concerta®) consiste en una cápsula de liberación osmótica. Cada cápsula incluye una cubierta de MF de liberación inmediata y tres compartimentos, dos con MF y otro con un polímero osmótico/agente polimérico, recubierto con una membrana semipermeable. Después de la administración oral, el recubrimiento de


Lic. Alberto Sánchez Zuñiga
Interprete Público Autorizado
No. 13 16-889

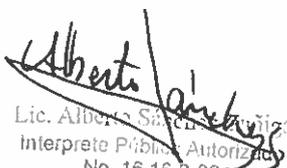
la cápsula proporciona la liberación inmediata del 22 % de la dosis. A partir de ese momento, el compartimento osmótico se hidrata debido al paso de los jugos intestinales a través de la membrana semipermeable y aumenta su volumen, actuando como un tapón. La formulación de OROS proporciona una cinética de dos fases con dos picos de concentración, correspondientes a los dos períodos de liberación de MF, con una exposición total al fármaco equivalente a 3 dosis de MF de liberación inmediata. Las fluctuaciones de la concentración plasmática del fármaco son menores que en el caso de la administración repetida de estimulantes de liberación inmediata, eliminando así la variación diaria de los efectos farmacológicos asociados con las formulaciones más antiguas.

El MF con el sistema de liberación OROS fue diseñado para reemplazar el régimen de tres administraciones, mañana, mediodía y tarde, ya que con su uso el segundo pico de concentración plasmática ocurre más tarde que con otros sistemas de liberación sostenida. Esto significa que el efecto terapéutico dura 12 horas, lo que puede provocar insomnio o falta de apetito por la noche, con el consiguiente efecto negativo en los niños y efectos secundarios en la familia. En tales casos, sería aconsejable utilizar un sistema de liberación más corto [10,19,48, 68,70-72].

En abril de 2006, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) aprobó el primer parche para la piel para la liberación de MF (DAYTRANA®), a pesar de que aún no se ha autorizado en Europa. El parche ha sido patentado con la tecnología denominada "DOT Matrix". Esta tecnología transdérmica de matriz de puntos utiliza una suspensión semisólida de células microscópicas del fármaco concentradas uniformemente y dispersadas por un pegamento de silicio. El gradiente de difusión pronunciado entre cada célula del medicamento y la piel significa que el medicamento penetra adecuadamente en la piel. Con este sistema de liberación, el metilfenidato pasa directamente al torrente sanguíneo, proporcionando niveles constantes durante todo el día. El parche debe permanecer en la piel durante 9 horas, incluso durante las actividades cotidianas del niño, incluida la natación, el ejercicio y el baño. Los ensayos clínicos han demostrado que el parche, fijado a la piel durante 9 horas, tiene un efecto que dura 12 horas [73-76].

CÁPSULAS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA DE METILFENIDATO: VISIÓN GENERAL BIOFARMACÉUTICA

El objetivo del proceso de desarrollo de la formulación de liberación modificada recientemente desarrollada de clorhidrato de MF (cápsulas de liberación modificada retardada de Medikinet) (Fig. 2) fue optimizar la ampliación del rango de formulaciones de liberación modificada de MF existentes, como Metadate CD®, que fue aprobada por la FDA [69,77]. Las cápsulas de liberación prolongada de metilfenidato consisten en dos fracciones de sustancia activa en una proporción de 1:1. Las cápsulas Medikinet®gelatina dura contienen dos tipos de gránulos en igual proporción: 50 % de liberación inmediata a nivel gástrico (gránulos blancos) y 50 % de liberación prolongada a nivel intestinal, que tienen un recubrimiento gastro resistente que permite la liberación retardada de MF (gránulos azules) (Fig. 3).


Lic. Alberto Sánchez
Interprete Público Autorizado
No. 16 16-3-89

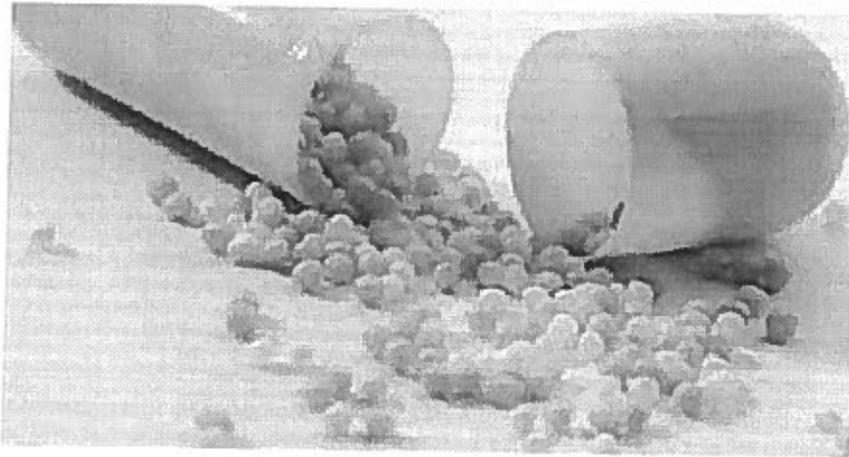


Figura 2). Cápsula de Medikinet®.

Los microgránulos retardados tienen dos capas con características diferentes: una capa externa de liberación retardada (capa entérica) y una capa interna de metilfenidato. El recubrimiento entérico de la capa externa se compone de (co-) polímeros de ácido (met)acrílico y (met)acrilato que contienen grupos carboxilo, lo que provoca la liberación sostenida del psicoestimulante *in vivo*. La adición de un agente alcalino a esta formulación da como resultado una neutralización parcial de los grupos carboxilo del polímero que forma el recubrimiento entérico y, por lo tanto, en la formación de pequeños canales en el recubrimiento entérico que permiten una ligera difusión de MF a través del recubrimiento incluso a un pH inferior a 5.5, que es típico en el estómago de pacientes humanos. Esta formulación da como resultado una concentración plasmática óptima *in vivo*.

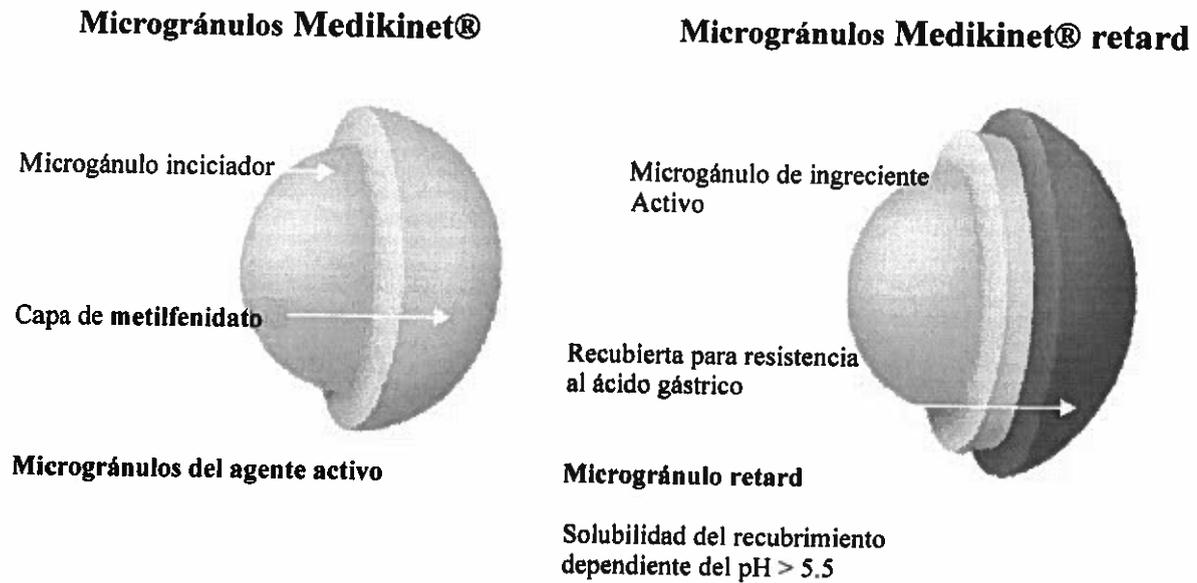


Fig. 3). Microgránulos de Medikinet.

Alberto Sánchez
 Lic. Alberto Sánchez
 Interprete Público Autorizado
 No. 16 16-3-89

El perfil de liberación *in vivo* de las cápsulas de Medikinet®, como se muestra en la Fig. (4), se diseñó de manera que la primera porción se liberara inmediatamente en el medio ácido del estómago dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión, y la porción de liberación modificada se liberaría solo cuando los valores de pH fueran superiores a 5.5, por lo tanto, esta segunda liberación tiene lugar en el intestino (ver Fig. 4). Los estudios han demostrado que el MF se absorbe rápida y casi completamente del tracto gastrointestinal. Medikinet® presenta un perfil farmacocinético modificado con valores prolongados de $T_{máx}$ y $T_{1/2}$, que ofrece perfiles diarios más estables del nivel del fármaco activo, y combina las ventajas de una velocidad de entrada rápida con el desarrollo de una fase de meseta relativamente prolongada [78]

Influencia de los alimentos

La influencia de los alimentos sobre la velocidad y el grado de absorción es un tema controvertido. Varios estudios han demostrado que los alimentos no afectan la farmacocinética del MF [79], aunque otros afirman que los alimentos modifican la velocidad de absorción de iones, acelerándola. Sin embargo, un estudio más reciente mostró que los alimentos producen un aumento significativo en la duración de la absorción, pero no afectan la tasa final [80].

Cuando el medicamento se toma en la mañana después del desayuno, la porción de liberación no retardada de la cápsula se disuelve rápidamente y se alcanza una concentración máxima inicial después de una media de 2 horas. El metilfenidato se libera luego de la parte de liberación sostenida de la cápsula y contribuye a crear una fase de meseta durante la cual la concentración no cae por debajo del 75 % de las concentraciones máximas alcanzadas [81].

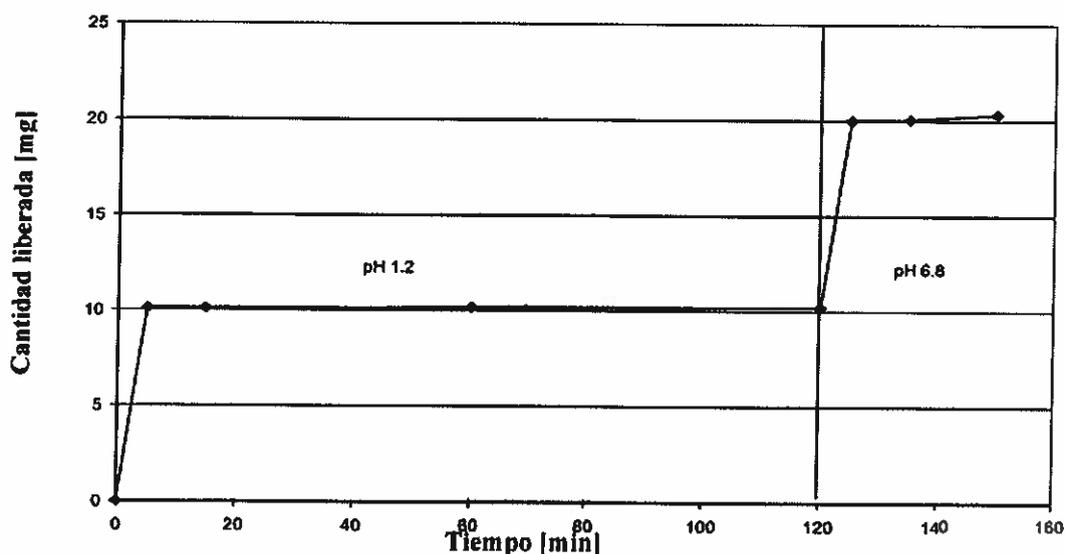


Fig. (4). Perfil de liberación de metilfenidato de las cápsulas Medikinet retard®.

Alberto...
Lic. Alberto...
Interprete Público...
No. 16 16-3-89

Después de dosis diarias únicas de 20 mg, 30 mg y 40 mg de Medikinet®, las máximas concentraciones y las áreas bajo las curvas de concentración-tiempo son proporcionales a la dosis administrada. Debido a la corta semivida de MF, el principio de liberación modificada tampoco da como resultado la acumulación del fármaco activo cuando se mantiene el intervalo de dosificación prescrito.

En un diseño cruzado equilibrado, aleatorizado, la biodisponibilidad de MF de un Medikinet 10 mg cápsula (dosis única) se comparó con 10 mg solución de agua MF en 12 voluntarios sanos, todos reclutados fuera de los 24 a partir del estudio anterior. Medikinet es bioequivalente a la solución de referencia en términos de grado de absorción, pero muestra una concentración máxima más baja en un momento posterior en comparación con la referencia. C_{max} está fuera de los límites de bioequivalencia comunes, y T_{max} se retrasa en 1.92 horas. La curva de tiempo de concentración plasmática sugiere que cuando el medicamento se toma con alimentos, el retraso ocurre cuando la cumbre de la C_{max} termina en una fase de "meseta". Sin embargo, la influencia de los alimentos en el comportamiento cinético de la sustancia no fue muy pronunciada, sino que demostró un perfil "estándar". Además de esto, los resultados coinciden con las expectativas teóricas para una formulación híbrida como Medikinet retard con respecto a C_{max} y T_{max} , donde no se esperaría la bioequivalencia de la solución de "liberación inmediata". Dentro de la evaluación de este estudio, se llevó a cabo una evaluación exploratoria adicional comparando los resultados de la participación de los mismos 12 voluntarios de la secuencia de Medikinet retardar 20 mg (en ayunas), con la secuencia Medikinet retardar 10 mg (alta en calorías), normalizada a 20 mg, suponiendo una cinética lineal.

Con el fin de dilucidar aún más la influencia de la ingesta de alimentos, se intentó explorar si el tipo de alimento que se toma como desayuno influye en la biodisponibilidad, ya que los niños (al menos en Europa) muy probablemente no consuman un alto contenido calórico, desayuno de alto contenido graso. El desayuno de un niño "normal" se introdujo luego en una de las secuencias. En este diseño de biodisponibilidad equilibrado, aleatorizado, cruzado, abierto, de cuatro vías, de dosis única del clorhidrato de MF de las cápsulas Medikinet de liberación modificada 10 mg y 20 mg después de una aplicación de dosis única y de Ritalina® de liberación inmediata 10 mg después de la aplicación de b.i.d., después de un desayuno normal se comparó con la aplicación de una dosis única de la cápsula Medikinet después de un desayuno rico en calorías. Ambas formulaciones de Medikinet® retard (cápsulas de 10 mg y 20 mg) ahora eran proporcionales a la dosis con respecto a los excipientes e idénticas a la solicitud de autorización de comercialización del producto. El estudio se realizó con 16 voluntarios sanos, hombres y mujeres, de los cuales 16 completaron el estudio y fueron considerados en el análisis estadístico. Para una mejor comparabilidad, la Ritalina® también se administró después de un desayuno normal, y no con el estómago vacío según lo recomendado por el diseñador del estudio original. Los resultados (Fig. 5) demuestran que no hay diferencia en la biodisponibilidad entre la Ritalina® IR en una dosis de 10 mg bid y la formulación de 20 mg de Medikinet® administrados después de un desayuno normal. Hay bioequivalencia con respecto a la velocidad y el grado de absorción. No hay diferencia en la biodisponibilidad de la formulación de 20 mg de Medikinet® administrada después de un desayuno normal y de uno con alto en calorías. Una vez más, hay bioequivalencia con respecto a la velocidad y el grado

Alberto Sánchez
Lic. Alberto Sánchez Zuñiga
Interprete Público
No. 16 14-3-89

de absorción. Sin embargo, en lo que respecta a las curvas individuales, resulta evidente que el patrón típico de doble pico es menos pronunciado después del desayuno rico en calorías. La linealidad de la dosis se da entre Medikinet 10 mg y Medikinet 20 mg, ambos administrados después de un desayuno normal.

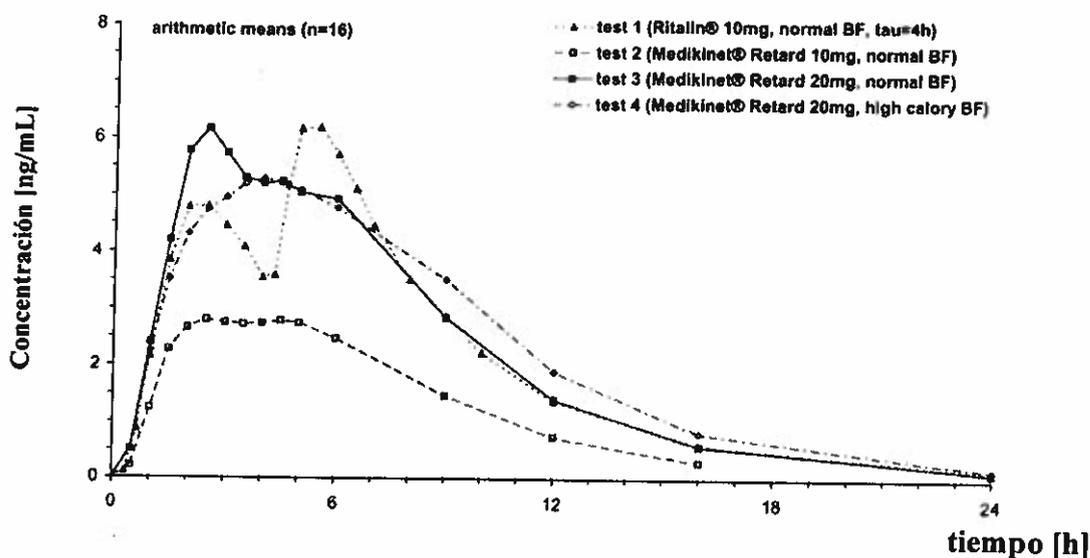


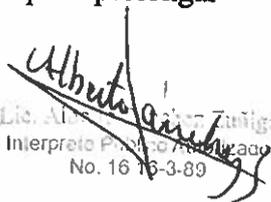
Fig. (5). Gráficos de los niveles medios de clorhidrato de metilfenidato en sangre completa durante el período de muestreo de 24 horas (BF: desayuno).

Como la ingesta de alimentos con un desayuno normal no altera la acidez estomacal por encima de un pH de 4, la porción de gránulos con recubrimiento entérico de Medikinet® retard solo liberará el ingrediente activo en el duodeno, creando los requisitos previos para el efecto de retardo. En contraste, si los niños muestran severa falta de ácido del estómago, alcanzando valores de pH > 5,5, el retraso no se producirá, y estos niños no deben ser tratados con Medikinet®.

Dosis y frecuencia de uso

El Medikinet® liberación modificada es una cápsula de gelatina dura con diferentes opciones de dosificación: 10, 20, 30 o 40 mg. La administración de este medicamento una vez al día generalmente es suficiente para lograr el objetivo terapéutico. La investigación muestra que la dosis para niños no debe exceder los 60 mg por día.

Por lo tanto, cuando la dosis establecida por el médico es suficiente, el inicio del efecto ocurre en la primera hora después de la administración del medicamento, manteniéndose el efecto hasta el mediodía. Como se mencionó anteriormente, la duración de la acción de este medicamento es de aproximadamente 8 horas. En algunos casos puede ser necesario administrar una dosis adicional de MF de liberación inmediata para prolongar


 Lic. Alberto Zambrano
 Interpretado P. M. S. No. 16-3-89

los efectos por la tarde; sin embargo, esta decisión debe tomarse en función de los síntomas particulares del paciente.

Para mantener la farmacocinética adecuada de Medikinet, el medicamento debe administrarse con o después del desayuno, y nunca con el estómago vacío.

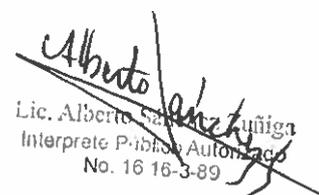
Seguridad de la cubierta de la cápsula

Uno de los principales problemas de cumplimiento terapéutico en niños con TDAH es la dificultad para que los padres administren el medicamento, especialmente en niños que tienen problemas para tragar cápsulas. Aunque los datos sobre este tema son escasos, algunos autores se refieren a problemas de deglución en el 26 % de los pacientes [82,83]. En este sentido, Medikinet ofrece considerables ventajas, especialmente para aquellos pacientes con dificultades para tragar las cápsulas, como los niños pequeños; las ventajas se extienden a los casos en que la cápsula se rasga o se muerde, o en los que un paciente toma el contenido de la cápsula sin la cubierta, ya que la cápsula, además de ser tragada entera, puede abrirse y su contenido puede ingerirse sin modificación de las propiedades farmacocinéticas de la droga. En este sentido, Fischer y otros. [79] llevó a cabo un estudio para verificar la bioequivalencia de la ingestión de la cápsula completa *versus* su contenido solamente. El perfil de la curva resultante mostró que se preservan las características de liberación sostenida y que no hay una liberación inmediata de la dosis total de metilfenidato (descarga de dosis). Se puede suponer que morder la cápsula, debido a que algunos de los gránulos pueden entrar en la cavidad oral, no da como resultado una curva de concentración plasmática cambiada en comparación con la práctica normal y correcta de tragar la cápsula entera entera.

Dado el pequeño tamaño de los gránulos de Medikinet, es aconsejable que cuando se toma el medicamento sin la cápsula, su contenido se mezcle en una cucharada de alimentos semisólidos, como puré de manzana, mermelada o yogur, para evitar la pérdida de gránulos y la consiguiente disminución de la eficacia [79,81].

Cápsulas de liberación prolongada de metilfenidato versus metilfenidato (b.i.d.).

Döpfner y col. [78] llevó a cabo un estudio para explorar si la biodisponibilidad de las cápsulas de liberación prolongada de MF era equivalente al MF de liberación inmediata administrado b.i.d. de. Este ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doblemente a ciegas y controlado se realizó en niños quienes ya respondían al MF, con el objetivo de evaluar la eficacia y la tolerabilidad de Medikinet. Se usó un diseño cruzado, comparándolo con MF de liberación inmediata (2 x 10 mg), administrado cada cuatro horas, y con placebo. El estudio se realizó en sucesivas fases de tratamiento de observación de cuatro días, el tiempo total de observación se limitó a 2 semanas.


Lic. Alberto Sánchez
Interprete Público Autorizado
No. 16 16-3-89

Para la evaluación clínica se utilizó el cuestionario SKAMP (Swanson, Kotkin, Afler, M-Flynn y Pelham Scale), y los padres/cuidadores evaluaron el comportamiento de los niños teniendo en cuenta los síntomas de TDAH y el cumplimiento de las normas, así como el registro del número de problemas aritméticos resueltos correctamente. Asimismo, los síntomas individuales de TDAH y el comportamiento agresivo, a lo largo de las actividades de la mañana y de la tarde, se evaluaron mediante cuestionarios alemanes para la evaluación de los trastornos hipercinéticos (FBB-HKS; *Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen*) y para los trastornos del comportamiento social (FBB-SSV; *Fremdbeurteilungsbogen für Störungen des Sozialhaltens*), de acuerdo con la Escala de Comportamiento Agitado (ABS) de Corrigan. Además, se midió la actividad del infante durante todo el periodo ("nivel de agitación") por medio de un actímetro. El estudio incluyó a 82 escolares de 8 a 14 años, divididos en grupos de 5 a 10 pacientes cada uno. Los niños fueron sometidos a demandas relativamente altas, con cinco pruebas de concentración en el transcurso del día, pero también recibieron durante todo el estudio terapia conductual y capacitación en adaptación social, y fueron atendidos por médicos, psicólogos y expertos en educación.

La dosificación fue idéntica en los dos grupos de tratamiento con MF y no excedió 1 mg/kg de peso corporal. La administración de los medicamentos se diseñó de tal manera que Medikinet se tomó a las 9 en punto de la mañana y MF de liberación inmediata y placebo a las 9 de la mañana y a las 13.00 horas, utilizando la técnica de doble simulación.

La administración diaria de una cápsula de Medikinet redujo considerablemente los síntomas de falta de atención e hiperactividad en los 79 pacientes evaluados, y la superioridad de Medikinet frente a placebo ($p < 0,001$) se demostró, al igual que la equivalencia de Medikinet y MF de liberación inmediata, de acuerdo con los puntajes del cuestionario SKAMP. Esta evaluación confirmó la superioridad de Medikinet en la mejora de la atención y en el cumplimiento de las normas, no solo durante la primera fase del estudio por la mañana, sino en los 5 puntos de tiempo: 9.00, 11.00, 12.30, 15.00 y 16.15 horas.

En cuanto a los puntajes generales (FBB-HKS, FBB-SSV y ABS), de hecho, revelaron diferencias netas a favor de Medikinet. En comparación con placebo, Medikinet redujo considerablemente los síntomas de hiperactividad, agresividad y trastornos de comportamiento social ($p < 0.001$), estos resultados son idénticos a los obtenidos con MF de liberación inmediata. El cuestionario de trastorno hipercinético (FBB-HKS) se aplicó por la mañana (antes de las 13.00 h) y por la tarde (antes de las 16.45 h.) Por dos padres/cuidadores en cada caso. La media obtenida indicó, tanto en las evaluaciones de la mañana como de la tarde, que no se pudo demostrar ninguna diferencia entre los dos grupos de MF.

METILFENIDATO CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN EL TRATAMIENTO DE TDAH

La Tabla 2 muestra algunos de los estudios más relevantes realizados con metilfenidato de liberación prolongada, que ahora describiremos brevemente.

Alberto Sánchez
Lic. Alberto Sánchez
Interprete Público Autorizado
No. 16 10 3-89

Döpfner *et al.* [84] llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doblemente a ciegas, controlado con placebo con 85 pacientes de entre 6 y 16 años. Los pacientes recibieron al azar placebo (n = 42) o Medikinet (n = 43). La variable principal del estudio fue la evaluación de los síntomas del TDAH, mediante la escala FBB-HKS. La seguridad se calificó mediante la evaluación de los efectos adversos (escala SERS-D) y el examen físico de los pacientes. Los resultados de este estudio mostraron un claro efecto positivo de la droga sobre los síntomas del TDAH ($p < 0.001$). Se encontró que 72 % de los pacientes respondieron al tratamiento con medicamentos, *frente al* 26 % que respondieron al placebo. Este estudio, en el que la intensidad del efecto de Medikinet fue calificada por los profesores, concluyó que Medikinet muestra buena eficacia clínica. Los maestros también informaron que los efectos persisten o tienden a persistir hasta 13.00 h. (en un horario escolar de 8.00 a 14.00 horas) en el 65.1 % de los pacientes tratados con Medikinet, *frente al* 19 % de los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Estudios clínicos en cápsulas de metilfenidato de liberación prolongada

Autor, año	Tratamiento		Resultados		
	Régimen de tratamiento	Régimen de control	Variable principal	Diferencia absoluta de riesgos/ riesgo relativo	Complicaciones/ reacciones adversas
Sinzig <i>et al.</i> , 2007 [86]	20-60 mg/día 5 semanas	Placebo	FBB-HKS, FBB-SSV	Tamaño del efecto $d = 1.0$ (Maestros) Tamaño del efecto $d = 0.4$ (Padres)	No evaluado
Döpfner <i>et al.</i> , 2004 [78]	10-40 mg/día	Placebo MFD-imm.- liberación	SKAMP, PERMP	$p < 0.01$ vs Pla. NS vs MFD-IR	No evaluado
Sinzig <i>et al.</i> , 2004 [85]	20-60 mg/día 4 semanas	Placebo	FBB-HKS	Tamaño del efecto $d = 1.2$	No evaluado
Döpfner <i>et al.</i> , 2003 [84]	20-60 mg/día 4 semanas	Placebo	FBB-HKS	Tamaño del efecto $d = 1.0$	Tics, disminución del apetito, insomnio, hiperexcitabilidad.

Por su parte, Sinzig *y otros*. [85] llevaron a cabo un estudio multicéntrico en 2004, con diseño doblemente a ciegas, aleatorizado y controlado con placebo, para el cual reclutaron a 102 pacientes de entre 6 y 16 años. El diagnóstico de TDAH se realizó de acuerdo con los criterios de diagnóstico del DSM-IV. Asimismo, se utilizaron cuestionarios

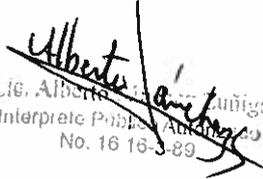
Alberto Sánchez
Lic. en Psicología
Interprete Psicológico
No. 16 10-3-89

específicos (FBB-HKS) para padres y maestros con el fin de evaluar la efectividad de Medikinet en la tarde. Los padres concluyen, a las 4 semanas, que el medicamento tuvo un efecto terapéutico intenso. Además, se observó que, en comparación con el placebo, los síntomas disminuyeron significativamente con Medikinet. Idénticos resultados se obtuvieron en la evaluación llevada a cabo por los profesores. Los padres calificaron la efectividad de Medikinet como buena o muy buena en el 60 % de los casos, *frente al 5 %* para el placebo. A la luz de los resultados obtenidos, los autores concluyen que Medikinet reduce tanto la hiperactividad como el TDAH.

Más recientemente, Sinzig y otros. [86] publicaron un estudio aleatorizado, doblemente a ciegas que duró 5 semanas, en el que evaluaron la respuesta a la MF de liberación prolongada en 85 niños y adolescentes de 6 a 16 años, diagnosticados con TDAH, y que presentaron oposición desafiante y trastorno de conducta de acuerdo con el Manual Estadístico y de Diagnóstico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV). Los autores informaron que un total de 64.9 % de los niños mostraban síntomas de trastorno de oposición desafiante/trastorno de conducta (ODD/CD). Se encontró un efecto estadísticamente significativo en el grupo tratado con MF (grupo verum). Además, según los criterios de Cohen, se encontraron efectos altos para los síntomas agresivos en la escuela, pero no en la tarde. También hubo tamaños de efecto más bajos para síntomas agresivos más severos. De manera similar, se encontró una correlación característica entre los síntomas de ODD/CD y la subescala de hiperactividad/impulsividad del TDAH, en comparación con la subescala de falta de atención. Por lo tanto, Sinzig y otros. [86] concluyen que la MF de acción prolongada es efectiva en el tratamiento del comportamiento agresivo y oposición desafiante, especialmente en lo que respecta a los síntomas más leves. Además, se confirmó la correlación esperada entre impulsividad y agresividad.

CONCLUSIONES

El papel importante de los psicoestimulantes en general y de la MF en particular en el control de los síntomas del TDAH es bien conocido. Los últimos años han visto, además, un aumento en el número de publicaciones destinadas a mejorar nuestra comprensión tanto de la patología como de su tratamiento. Asimismo, han surgido nuevas formulaciones farmacéuticas para aumentar y mejorar el arsenal terapéutico para el TDAH. Entre éstos es Medikinet®, una nueva formulación de liberación prolongada MF, que consiste en cápsulas que incorporan dos tipos de microgránulos; gránulos blancos de liberación inmediata, que, gracias a su rápida absorción, permiten el control inmediato de los síntomas, y gránulos azules de liberación retardada, que permiten una duración total de acción de 8 horas, una duración ideal para los niños que deben ajustarse al calendario de una escuela. Además, la liberación gradual de MF de los gránulos azules evita las fluctuaciones en la concentración plasmática del agente activo que pueden conducir a un efecto de rebote. Una ventaja adicional de esta nueva formulación es la posibilidad de abrir la cápsula y mezclar el contenido en una cucharada de alimento semisólido (puré, yogurt, mermelada, etc.), lo que facilita la administración del medicamento en aquellos pacientes con dificultad para tragar. Además de estas ventajas, Medikinet® ha demostrado su eficacia clínica en la mejora de los síntomas centrales del TDAH, así como en pacientes con trastornos comórbidos, como el trastorno de oposición desafiante/trastorno de conducta (ODD/CD).

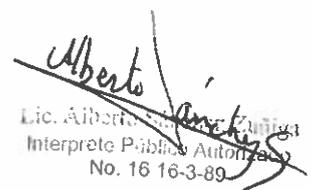

Dra. Alberto Sánchez
Interprete Público
No. 16 16-3-89

REFERENCIAS

- [1] Fischman, A.J.; Madras, B.K. *Biol. Psychiatry*, 2005, 57, 1374-1376.
- [2] Biederman, J. *Biol. Psychiatry*, 2005, 57, 1215-1220.
- [3] Polanczyk, G.; Silva, M.; Lessa, B.; Biederman, J.; Rodhe, L.A. *Am. J. Psychiatry*, 2007, 164, 942-948.
- [4] López-Muñoz, F.; Alamo, C.; Quintero-Gutiérrez, F.J.; García-García, P. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2008, in press.
- [5] Faraone, S.V.; Sergeant, J.A.; Gillberg, C.; Biederman, J. *World Psychiatry*, 2003, 2, 104-113.
- [6] Kessler, R.C. *Prevalence of ADHD in the US: Results from the NCS-R*, American Psychiatric Association: Washington DC, 2004.
- [7] Kessler, R.C.; Berglund, P.; Demler, O.; Jin, R.; Merikangas, K.R.; Walters, E.E. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005, 62, 593-602.
- [8] Spencer, T.J.; Biederman, J.; Mick, E. *J. Pediatr. Psychol.*, 2007, 32, 631-642.
- [9] Kolar, D.; Keller, A.; Golfopoulos, M.; Cumyn, L.; Syer, C.; Hechtman, L. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2008, 4, 107-121.
- [10] Patrick, K.S.; González, M.A.; Straughn, A.B.; Markowitz, J.S. *Exp. Opin. Drug Deliv.*, 2005, 2, 121-143.
- [11] Popper, C.; West, S. In *DSM-IV: Tratado de psiquiatría*, 3rd ed.; Hales, R.E.; Yudofsky, S.C.; Talbott, J.A. Eds.; Masson: Barcelona, 2000, pp. 825-856.
- [12] Valdizan, J.R. *Consenso multidisciplinar en TDAH: infancia, adolescencia y adultos*, 2005. Available at: <http://www.aapi.org.ar/Aapi/ArchivosTDAH/TDAH%20%20documento%20presentado%20en%20M%20as%20Casadevall.pdf>.
- [13] Rappley, M. *New Engl. J. Med.*, 2005, 352, 165-173.
- [14] Conners, C.K. *J. Attent. Disord.*, 2002, 6, S17-S30.
- [15] Faraone, S.V.; Spencer, T.; Aleardi, M.; Pagano, C.; Biederman, J.J. *Clin. Psychopharmacol.*, 2004, 24, 24-28.
- [16] Barkley, R.A. In *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment*, 3rd ed.; Barkley, R.A. Ed.; Guilford Press: New York, 2006, pp. 3-75.
- [17] MTA Cooperative Group. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999, 56, 1073-1086.
- [18] Taylor, E.; Döpfner, M.; Sergeant, J.; Asherson, P.; Banaschewski, T.; Buitelaar, J.; Coghill, D.; Danckaerts, M.; Rothenberger, A.; Sonuga-Barke, E.; Steinhausen, H.C.; Zuddas, A. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2004, 13, S7-S30.
- [19] Banaschewski, T.; Coghill, D.; Santosh, P.; Zuddas, A.; Asherson, P.; Buitelaar, J.; Danckaerts, M.; Döpfner, M.; Faraone, S.V.; Rothenberger, A.; Sergeant, J.; Steinhausen, H.C.; Sonuga-Barke, E.J.S.; Taylor, E. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2006, 15, 476-495.
- [20] Connor, D.F.; Steingard, R.J. *CNS Drug*, 2004, 18, 1001-1030.
- [21] Madaan, V.; Kinnan, S.; Daughton, J.; Kratochvil, C.J. *Exp. Rev. Neurother.*, 2006, 6, 1375-1385.
- [22] Biederman, J. *J. Clin. Psychiatry*, 2006, 67, S3-S6.
- [23] Keith, S. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2006, 30, 996-1008.
- [24] Prince, J.B. *Child Adolesc. Psychiatry Clin. North Am.*, 2006, 15, 13-50.
- [25] Quintero-Gutiérrez, F.J.; Correas, J.; Quintero-Lumbreras, F.J. *Déficit de atención e hiperactividad a lo largo de la vida*, Editorial Ergon: Madrid, 2006.
- [26] Eisenberg, L.J. *Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 2007, 17, 279-283.
- [27] World Health Organization. *The international classification of diseases*, 10th ed., World Health Organization: Geneva, 1993.
- [28] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed., American Psychiatric Association: Washington DC, 1994.
- [29] Greenhill, L.L. *Psychiatr. Ann.*, 1989, 19, 604-613.
- [30] Swanson, J.M.; Sergeant, J.A.; Taylor, E.; Sonuga-Barke, E.J.S.; Jensen, P.S.; Cantwell, D.P. *Lancet*, 1998, 351, 429-433.
- [31] Lee, S.I.; Schachar, R.J.; Chen, S.X.; Ornstein, T.J.; Charach, A.; Barr, C.; Ickowicz, A. *J. Child. Psychol. Psychiatr.*, 2000, 41, 7200-0788, 49,

- [32] Sandberg, S. *Br. J. Psychiatry*, 1996, 169, 10-17. [33] Garitty, C.M. *Can. Pharm. J.*, 1996, 129, 36-42.
- [34] Cosgrove, P.V.F. *Prim. Care Psychiatry*, 1997, 3, 101-113.
- [35] Jaideep, T.; Reddy, Y.C.J.; Srinath, S. *Bipolar Dis.*, 2006, 8, 182-187.
- [36] Cumyn, L.; Kolar, D.; Keller, A.; Hechtman, L. *Exp. Rev. Neurother.*, 2007, 7, 1375-1390.
- [37] Biederman, J. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, 4-16. [38] Safer, D.J. *CNS Drugs*, 1997, 7, 264-272.
- [39] Ballard, S.; Bolan, M.; Burton, M.; Snyder, S.; Pasterczyk-Seabolt, C.; Martin, D. *Adolescence*, 1997, 32, 855-862.
- [40] Kieling, C.; Goncalves, R.R.F.; Tannock, R.; Castellanos, F.X. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. North Am.*, 2008, 17, 285-307.
- [41] Mick, E.; Faraone, S.V. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. North Am.*, 2008, 17, 261-284.
- [42] Arnsten, A.F. *J. Clin. Psychiatry*, 2006, 67(Suppl 8), S7-S12.
- [43] Fassbender, C.; Schweitzer, J.B. *Clin. Psychol. Rev.*, 2006, 26, 445-465.
- [44] Biederman, J.; Spencer, T.J. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. North Am.*, 2008, 17, 439-458.
- [45] Jensen, P.S.; Arnold, L.E. *Pediatrics*, 2004, 113, 754-761.
- [46] Smoot, L.C.; Boothby, L.A.; Gillett, R.C. *Int. J. Clin. Pract.*, 2007, 61, 1730-1738.
- [47] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders in Children and Young People. A National Clinical Guideline*, SIGN: Edinburgh, 2001.
- [48] Wilens, T.; Spencer, T.; Biederman, J.A. *J. Attent. Dis.*, 2002, 5, 189-202.
- [49] Kutcher, S.; Aman, M.; Brooks, S.J.; Buitelaar, J.; Van Dalen, E.; Fegert, J.; Findling, R.L.; Fisman, S.; Greenhill, L.L.; Huss, M.; Kusumakar, V.; Pine, D.; Taylor, E.; Tyano, S. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2004, 14, 11-28.
- [50] Sonuga-Barke, E.; Van Lier, P.; Swanson, J.; Coghill, D.; Wigal, S.; Vandenberghe, M.; Hatch, S. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2008, 17, 245-254.
- [51] Harpin, V.A. *Arch. Dis. Child Educ. Pract.*, 2008, 93, 58-65.
- [52] Kostrzewa, R.M.; Kostrzewa, J.P.; Kostrzewa, R.A.; Nowak, P.; Brus, R. *J. Neural Transm.*, 2008, 115, 287-298.
- [53] Challman, T.D.; Lipsky, J.J. *Mayo Clin. Proc.*, 2000, 75, 711-721.
- [54] Wolraich, M.L.; Doffing, M. *CNS Drug*, 2004, 18, 243-250.
- [55] Wigal, S.B.; Gupta, S.; Greenhill, L.; Posner, K.; Lerner, M.; Steinhoff, K.; Wigal, T.; Kapelinski, A.; Martinez, J.; Modi, N.B.; Stehli, A.; Swanson, J. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 2007, 17, 153-164.
- [56] Tuerck, D.; Appel-Dingemanse, S.; Maboudian, M.; Pommier, F.; Wang, Y.; Sedek, G. *J. Clin. Pharmacol.*, 2007, 47, 64-69.
- [57] Pelz, R.; Banaschewski, T.; Becker, K. *Klin. Padiatr.*, 2008, 220, 93-100.
- [58] Liu, F.; Muniz, R.; Minami, H.; Silva, R.R. *Psychiatr. Q.*, 2005, 38, 269.
- [59] Swanson, J.; Kinsbourne, M.; Roberts, W.; Zucker, K. *Pediatrics*, 1978, 61, 21-29.
- [60] Holmes, V. *Int. J. Psychiatr. Med.*, 1995, 25, 1-19.
- [61] Patrick, K.S.; Markowitz, J.S. *Hum. Psychopharmacol.*, 1997, 12, 527-546.
- [62] Schachter, H.M.; King, J.; Langford, S.; Moher, D. *Can. Med. Assoc. J.*, 2001, 27, 1475-1488.
- [63] Schulte-Markwort, M.; Warnke, A. *Methylphenidat*, Thieme: Stuttgart, 2004.
- [64] Wigal, S.; Swanson, J.M.; Feifel, D.; Sangal, R.B.; Elia, J.; Casat, C.D.; Zeldis, J.B.; Conners, C.K. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2004, 43, 1406-1414.
- [65] McGough, J.J.; Pataki, C.S.; Suddath, R. *Exp. Rev. Neurother.*, 2005, 5, 437-441.
- [66] Robinson, D.M.; Keating, G.M. *Drugs*, 2006, 66, 661-668.
- [67] Biederman, J.; Quinn, D.; Weiss, M.; Markabi, S.; Weidenman, M.; Edson, K.; Karlsson, G.; Pohlmann, H.; Wigal, S. *Paediatr. Drugs*, 2003, 5, 833-841.
- [68] Artigas-Pallares, J. *Rev. Neurol.*, 2004, 38, S117-S123.
- [69] Anderson, V.R.; Keating G.M. *Pediatr. Drugs*, 2006, 8, 319-333.
- [70] Keating, G.M.; McClellan, K.; Jarvis, B. *CNS Drugs*, 2001, 15, 495-500.
- [71] Mulas, F.; Teñe de Meneses, M.; Hernandez-Muela, S.; Mattos, L.; Pitarch, I. *Rev. Neurol.*, 2005, 40, S49-S55.
- [72] Wigal, S.B.; Gupta, S.; Greenhill, L.; Posner, K.; Lerner, M.; Steinhoff, K.; Wigal, T.; Kapelinski, A.; Martinez, J.; Modi, N.B.; Stehli, A.; Swanson, J.; Wilens, T.; McBurnett, K.; Stein, M.; Lerner, M.; Spencer, T.; Wolraich, M. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2005, 44, 1015-1023.
- [73] Abramowitz, M. *Med. Lett.*, 2005, 48,

- [74] López, F.A. *J. Dev. Behav. Pediatr.*, 2006, 27, 410-416. [75] Anderson, V.R.; Scott, L.J. *Drugs*, 2006, 66, 1117-1126.
- [76] Wilens, T.E.; Boellner, S.W.; López, F.A.; Turnbow, J.M.; Wigal, S.B.; Childress, A.C.; Abikoff, H.B.; Manos, M.J. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2008, 47, 700-708.
- [77] Anonymous. *Med. Lett.*, 2001, 43, 83-84.
- [78] Döpfner, M.; Gerber, W.D.; Banaschewski, T.; Breuer, D.; Freisleder, F.J.; Gerber-von Müller, G.; Günter, M.; Hässler, F.; Ose, C.; Rothenberger, A.; Schmeck, K.; Sinzig, J.; Stadler, C.; Uebel, H.; Lehmkuhl, G. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2004, 13, 93-101.
- [79] Fischer, R.; Schütz, H.; Grossman, M.; Leis, H.J.; Armmmer R. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2006, 44, 135-141.
- [80] Lerner, M.; Wigal, T. *Pediatr. Ann.*, 2008, 37, 37-45.
- [81] SPC Medikinet. *MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG*, Fach information: Berlin, 2005.
- [82] Ghuman, J.K.; Cataldo, M.D.; Beck, M.H.; Slifer, K.J. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.*, 2005, 14, 601-611.
- [83] Beck, M.H.; Cataldo, M.; Slifer, K.J.; Pulbrook, V.; Guhman, J.K. *Clin. Pediatr.*, 2005, 44, 515-526.
- [84] Döpfner, M.; Banaschewski, T.; Schmidt, J.; Uebel, H.; Schmeck, K.; Gerber, W.D.; Günter, M.; Knölker, U.; Gehrke, M.; Häbler, F.; Möhler, E.; Brünger, M.; Ose, C.; Fischer, R.; Poustka, F.; Lehmkuhl, G.; Rothenberger, A. *Nervenheilkunde*, 2003, 22, 85-92.
- [85] Sinzig, J.K.; Döpfner, M.; Pütk, J.; Banaschewski, T.; Stephani, U.; Lehmkuhl, G.; Rothenberger, A.; Arbeitsgruppe methylphenidat. *Z. Kinder-Jugendpsychiatr.*, 2004, 32, 225-233.
- [86] Sinzig, J.K.; Döpfner, M.; Lehmkuhl, G.; German Methylphenidate Study Group. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 2007, 17, 628-632.


Lic. Alberto Sánchez
Interprete Público Autorizado
No. 16 16-3-89