

**Belén Rubio^a, Sergio Hernández^b, Oscar Herreros^c,
Xavier Gastaminza^d, Rosario Cejas^e y Jennifer
Castrillo^f.**

^a Facultativo especialista en Psiquiatría. Unidad de Interconsulta y Enlace de Psiquiatría Infanto-Juvenil, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna.

^b Profesor Titular de Neuropsicología. Dpto. Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Psicología y Logopedia, Universidad de La Laguna.

^c Psiquiatra Facultativo especialista de Área. Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

^d Facultativo especialista en Psiquiatría. NOVOMEDIGRUP. Paidopsiquiatría psicósomática. Unidad de Paidopsiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona.

^e Facultativo especialista en Psiquiatría. Hospital Universitario de Canarias, La Laguna.

^f Psicóloga. Dpto. Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Psicología, Universidad de La Laguna.

Correspondencia:

Belén Rubio Morell.
Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil,
Hospital Universitario de Canarias,
La Laguna, Tenerife.
rubiobelen@gmail.com.

*Efectividad cognitiva del
metilfenidato y de la atomoxetina
en el trastorno por déficit de
atención con hiperactividad: una
revisión*

*Cognitive effectiveness of
methylphenidate and atomoxetine
in attention deficit hyperactivity
disorder: a review*

RESUMEN

Introducción. El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) se asocia a importantes déficits en diversos dominios cognitivos. Dicha afirmación cuenta con evidencias cognitivo-conductuales y neurofuncionales. El tratamiento farmacológico indicado en esta población tiene como objetivo fundamental suprimir o reducir la sintomatología nuclear del trastorno. Esta es la diana terapéutica tanto del Metilfenidato como de la Atomoxetina. Ambos actúan sobre la corteza prefrontal y sus conexiones con los ganglios basales, parte del sustrato anatómico de la atención, la actividad motora y el control inhibitorio. Considerando que estas regiones forman parte del conjunto de áreas y circuitos implicados en el procesamiento cognitivo complejo, se

puede colegir que los acercamientos farmacológicos eficaces en la mejora de la sintomatología nuclear de este trastorno tendrán un efecto beneficioso sobre la ejecución cognitiva de estos pacientes, y, por extensión, sobre el rendimiento académico.

Objetivo. Actualizar los conocimientos existentes en neurociencia sobre la repercusión cognitiva de la administración de Metilfenidato y Atomoxetina en población con TDAH. Es un interés central del estudio profundizar en la relación entre sintomatología nuclear, sustrato anatomopatológico y rendimiento cognitivo, con especial referencia a las funciones ejecutivas.

Método. Se ha realizado una exhaustiva revisión bibliográfica en la bases Pubmed, PsycINFO y Medline con las palabras clave: Metilfenidato, Atomoxetina,

TDAH, Tratamiento, Evaluación neuropsicológica y Neuropsicología infantil.

Conclusiones. El metilfenidato ha mostrado superioridad a la atomoxetina en el control de la sintomatología nuclear. Sin embargo, sobre el funcionamiento cognitivo, y en especial sobre la memoria de trabajo, ambos fármacos muestran efectos beneficiosos comparables.

Palabras Clave: Atomoxetina, Evaluación Neuropsicológica, Metilfenidato, Neuropsicología Infantil, Niños, Psiquiatría Infantil.

ABSTRACT

Introduction. There is growing scientific agreement that attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with significant deficits in several cognitive domains. This assertion has cognitive-behavioral and neurophysiological evidence. Drug therapy is traditionally focused in reducing or eliminating the nuclear symptoms of the disorder (inattention, hyperactivity and impulsivity) to adaptative levels. Methylphenidate (MTF) and Atomoxetine (ATX) are two of the most popular medications for this population. Both act on the prefrontal cortex and its connections to the basal ganglia, circuits related as well to the anatomical substrate of attention, motor activity and inhibitory control. If we consider that these regions are also involved in complex cognitive processing likewise, we can conclude that, the pharmacological approaches that are effective in improving nuclear symptoms of this disorder, will have a beneficial effect on cognitive performance of these patients, and by extension on academic performance.

Objective. This literature review pretend to update existing knowledge on cognitive impact of methylphenidate or atomoxetine administration in people with ADHD. We aim to deepen in the relationship between nuclear symptoms, pathologic substrate and cognitive performance with special reference to executive functions.

Methods. We have done an extensive literature review in PubMed, PsycINFO and Medline databases with the keywords: Methylphenidate, atomoxetine, ADHD, Treatment, Neuropsychological assessment and child neuropsychology.

Conclusions: methylphenidate has shown superiority to atomoxetine in controlling nuclear symptomatology, however, on cognitive functioning, particularly on

working memory, both drugs show comparable beneficial effects in some studies.

Keywords: Atomoxetine, Child, Child Neuropsychology, Child Psychiatry, Methylphenidate, Neuropsychological Assessment

INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es el trastorno del neurodesarrollo más prevalente de la infancia, afectando al 6,8% de los niños españoles (1) y al 6,5% a nivel mundial (2). Se caracteriza por niveles inapropiados de hiperactividad, impulsividad e inatención para la etapa del desarrollo. Estos síntomas son la manifestación conductual de alteraciones en el funcionamiento cerebral, responsables a su vez del impacto en el rendimiento académico, las dificultades en el aprendizaje, y el manejo de las rutinas diarias en el hogar y los contextos sociales (3,4). Del conjunto de funciones cognitivas alteradas, el funcionamiento ejecutivo es el que ha suscitado mayor interés en la comunidad científica. Aunque no todos los niños con TDAH manifiestan disfunción ejecutiva, aquellos que la presentan desarrollarán con alta probabilidad graves dificultades en el aprendizaje y déficits en el rendimiento académico (4,5). Por lo tanto, un diagnóstico exhaustivo del TDAH requiere la evaluación del funcionamiento ejecutivo. Desde el punto de vista terapéutico, será necesario así mismo estudiar los efectos de los tratamientos médicos en el funcionamiento ejecutivo y cognitivo.

La corteza prefrontal y las conexiones cortico-corticales y cortico-subcorticales que esta establece representan el sustrato anatomopatológico de los síntomas nucleares del TDAH. Además, estas regiones son el asiento anatómico del funcionamiento ejecutivo. Lógicamente, las regiones diana de los tratamientos farmacológicos del TDAH son, al menos en parte, estas mismas áreas y circuitos cerebrales. Por ello, se puede hipotetizar que la eficacia y la utilidad terapéutica mostradas en la disminución de los síntomas nucleares del TDAH por los tratamientos farmacológicos se reflejarán también en la mejora del funcionamiento cognitivo. Por lo tanto, estudiar, más allá de la eficacia de los fármacos, qué funciones neuropsicológicas son más sensibles a qué fármacos, podrá aportar datos valiosos en la optimización de los tratamientos, en especial en la población TDAH con disfunción ejecutiva.

La revisión bibliográfica pone de manifiesto, en primer lugar, una sorprendente escasez de estudios comparativos entre psicofármacos y su influencia en el rendimiento cognitivo de los pacientes con TDAH. Además, la mayoría muestran limitaciones en sus objetivos investigadores y una considerable variabilidad metodológica. En efecto, la mayor parte se reducen a la evaluación de la memoria de trabajo, obviando el resto de funciones ejecutivas, lo que dificulta la extracción de resultados de utilidad sobre la relación entre el tratamiento farmacológico del TDAH y su eficacia neuropsicológica.

A pesar de estas limitaciones, el metilfenidato ha demostrado mejoras en la memoria de trabajo espacial, inhibición, cambio de foco y planificación (24-28). La atomoxetina también ha mostrado su eficacia en incrementar la memoria de trabajo, planificación, organización, monitorización, activación para el trabajo, focalización en las tareas, regulación de la alerta y esfuerzo y modulación de las emociones en tareas de funcionamiento ejecutivo ecológicas o adaptadas a la vida real (6-8).

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha procedido a la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Medline y PsycINFO, con las palabras clave: Metilfenidato, Atomoxetina, TDAH, Tratamiento, Evaluación neuropsicológica, y Neuropsicología infantil. Se revisaron los artículos publicados entre los años 2000 y 2016, tomando en consideración tanto trabajos experimentales como revisiones de metaanálisis con muestras bien definidas y que comparasen las mejoras cognitivas de la población con TDAH tanto respecto de sí mismos como respecto de un grupo de control sano pareado, al menos, en edad y nivel de estudios. Sólo se eligieron los artículos publicados en inglés o en castellano.

DESARROLLO

Los resultados de la búsqueda se agruparon en 3 apartados:

1. Efectos cognitivos del Metilfenidato

Los psicoestimulantes se consideran actualmente el tratamiento de primera elección del TDAH. El metilfenidato es la molécula psicoestimulante más utilizada y con más estudios en el tratamiento de este trastorno. Una búsqueda en Pubmed sobre el uso de la

molécula en el TDAH arroja un resultado de más de 4000 artículos sobre este tema. El metilfenidato actúa inhibiendo la recaptación de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) mediante el bloqueo los transportadores de dopamina (DAT) y de noradrenalina (NAT) (9). Esta inhibición genera un incremento en la biodisponibilidad de DA y NA en el espacio sináptico, que favorece la modulación de los circuitos neurales regulados por catecolaminas en el córtex prefrontal, ganglios basales, cerebelo y sus conexiones (10,11).

Los psicoestimulantes tienen su efecto clínico sobre los síntomas nucleares del trastorno, es decir, la inatención, la hiperactividad y la impulsividad (12-16), mejorando la capacidad de atención, y disminuyendo la impulsividad, las actividades irrelevantes a la tarea, y las conductas disruptivas en situaciones sociales (17,18). Tal es la evidencia de su eficacia, que la desregulación en la neurotransmisión catecolaminérgica se ha convertido en uno de los modelos etiológicos centrales en el TDAH (9,19-21). En cuanto a sus efectos secundarios, la mayoría son leves, dosis-dependientes, poco frecuentes, y desaparecen en pocos días o revierten con un ajuste de dosis del fármaco (22). Pueden presentarse trastornos del sueño, disminución del apetito, elevaciones en el pulso y la presión diastólica (sin repercusiones clínicas por lo general), dolores de estómago y de cabeza, irritabilidad, llanto, efectos conductuales “rebote”, y aparición o intensificación de tics (23,24). En España están comercializadas preparaciones de liberación inmediata (Rubifen®, Medicebrán®) y modificada (Medikinet®, Concerta® y Equasym®), que han mostrado asimismo su eficacia (ver tabla 1). El mecanismo por el cual el metilfenidato resulta beneficioso en la sintomatología nuclear del TDAH todavía no ha quedado totalmente esclarecido, si bien parece que su acción catecolaminérgica sobre el sistema nervioso central induce mejoras comportamentales y cognitivas (9,11).

Frente a la gran cantidad de estudios que muestran efectos beneficiosos del metilfenidato en la reducción de la sintomatología nuclear del TDAH (11,13), existen menos trabajos sobre sus efectos en el funcionamiento cognitivo, en especial a largo plazo. La mayoría miden el efecto inmediato o a corto plazo del metilfenidato de liberación inmediata en funcionamiento cognitivo, existiendo además una gran variabilidad metodológica entre ellos (25). Dada la complejidad de estas funciones cognitivas superiores no es esperable que los cambios puedan

objetivarse de manera inmediata o tras pocas semanas de toma diaria del fármaco (5,6). Las formulaciones de liberación sostenida mantienen sus niveles plasmáticos, y por tanto sus efectos clínicos de forma más estable a lo largo del día, por lo que presumiblemente presentan un mayor potencial en la modulación de la neurotransmisión catecolaminérgica en los circuitos frontoestriatales, con el consiguiente beneficio en el funcionamiento cognitivo.

El metilfenidato presenta un efecto potenciador cognitivo tanto en niños sanos como en niños con TDAH. Hay descritas mejoras en inhibición y memoria en niños sanos tras la administración de metilfenidato, y en atención, vigilancia y memoria de trabajo en adultos sanos (24). Otros estudios muestran mejoras en memoria de trabajo espacial, memoria visual, cambio de foco, planificación e inhibición (26-30), y en discriminación del tiempo (29,30). Sin embargo, el patrón de activación prefrontal y estriatal producido por el metilfenidato difiere en niños sanos en comparación con niños con TDAH, evidenciándose una función fronto-estriatal atípica en el TDAH sobre la que el metilfenidato actúa asimismo de forma diferente (31-34). Así, las dosis bajas y las dosis clínicas de metilfenidato mejoran una variedad de sintomatología conductual y cognitiva que depende del funcionamiento del córtex prefrontal. Las dosis altas producen activación conductual debido a un incremento extracelular elevado y difuso de catecolaminas cerebrales. Sin embargo, las dosis bajas que incrementan el funcionamiento cognitivo parecen ejercer un efecto más selectivo y regional, aumentando los niveles de catecolaminas extracelulares y el procesamiento de señal neuronal fundamentalmente en el córtex prefrontal, con un efecto mucho menor sobre el núcleo accumbens y el área septal medial. Este menor efecto de las dosis bajas de MTF sobre los circuitos de recompensa relacionados con el potencial de abuso del fármaco es crucial para reducir la probabilidad de abuso de este fármaco en poblaciones con TDAH (35,36).

A pesar del acuerdo general según la literatura científica de los beneficios cognitivos que genera el metilfenidato en TDAH, la naturaleza, magnitud y especificidad del efecto sigue siendo discutido. Hasta el momento existen tres revisiones, dos de ellas metaanálisis (37-39), que han intentado llevar a cabo la recogida de resultados fiables y válidos de los efectos del metilfenidato en los diferentes dominios cognitivos. En estas revisiones se pone de manifiesto una variabilidad importante en los resultados,

debido a los distintos procedimientos metodológicos y de diseño de cada estudio. Aspectos como el uso de metilfenidato de liberación inmediata en una única dosis (en la mayoría de estudios), el uso de dosis fijas o por peso en lugar de dosis terapéuticas, la evaluación de la respuesta cognitiva independientemente de que se haya evidenciado un déficit, o el uso de medidas repetidas con pruebas no diseñadas para ello, suponen importantes limitaciones en la validez de estos trabajos.

Rapport y Kelly (40) realizaron una revisión de los efectos del metilfenidato en el funcionamiento cognitivo, estableciendo unos criterios rigurosos en la selección de los estudios para incrementar la fiabilidad de los resultados, tales como el uso de control con placebo, uso exclusivo de metilfenidato de liberación inmediata, diagnóstico de TDAH mediante criterios diagnósticos formales, muestra en edad pediátrica, y evaluación de los efectos cognitivos con tareas neuropsicológicas destinadas a tal fin. Encontraron que, en niños con TDAH, el metilfenidato de liberación inmediata mejoraba el rendimiento en el tiempo de reacción, relación entre estímulos, pares asociados, tareas de emparejamiento con la muestra y vigilancia. Asumiendo los criterios de selección de los estudios de Rapport y Kelly (42), Pietrzak et al. (23) realizaron un metaanálisis en el que incluyeron 40 estudios controlados con placebo. En este trabajo, además, era necesario que las muestras de los estudios fueran de 10 o más participantes y que no tuviesen patologías comórbidas. De las 40 investigaciones revisadas, el 63% mostró alguna mejora en el funcionamiento cognitivo tras la administración de metilfenidato de liberación inmediata, el 83,3% encontró mejoras en los movimientos sacádicos, el 71,4% en planificación y flexibilidad cognitiva, el 70,6% en atención y vigilancia, y el 69% en tareas de control inhibitorio. En cuanto a las tareas de memoria, el 58,3% mostró mejoras, y la mitad de los estudios evidenció mejoría tras la administración de metilfenidato en memoria de trabajo y atención dividida. Pietrzak et al. (23) advierten de la variabilidad de los resultados, explicando la misma por: las limitaciones metodológicas, los problemas con las medidas repetidas en tareas neuropsicológicas dado el posible efecto de familiarización con la prueba y la práctica, la variabilidad en la respuesta al metilfenidato intra e inter-individual, y los distintos efectos del metilfenidato sobre la función cerebral.

Un metaanálisis reciente llevado a cabo por el grupo

de Coghill et al. (39) recogió 60 estudios, de los cuales únicamente 36 presentaron suficiente rigor e información para ser incluidos en el metaanálisis. El metilfenidato mostró su superioridad frente a placebo en los siguientes componentes cognitivos: memoria ejecutiva, memoria no ejecutiva, tiempo de reacción, variabilidad del tiempo de reacción, e inhibición de respuesta. En estos trabajos se ponen de manifiesto los importantes efectos como potenciador cognitivo que presenta el metilfenidato en niños con TDAH.

2. Efectos cognitivos de la Atomoxetina

Existen tratamientos farmacológicos no estimulantes, como los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, en concreto la atomoxetina (ATX), también utilizados en el control de la sintomatología nuclear del TDAH. La atomoxetina es un fármaco con un mecanismo de acción y regiones diana diferentes al metilfenidato, y con efectos clínicos y cognitivos también beneficiosos. La ATX 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 (41-45). Presenta asimismo unión a transportadores de dopamina (DA) y serotonina, aunque en menor grado. Este hecho supone una reducción significativa de los síntomas nucleares del trastorno. Se encuentra comercializada bajo el nombre Strattera® en presentaciones de 5, 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg en forma de cápsulas duras. El incremento en las concentraciones extracelulares tanto de DA como de NA se da en un grado similar, si bien queda limitado a regiones del córtex prefrontal, no mostrando afinidad por el estriado o el núcleo accumbens (41). Se cree que la especificidad por el córtex prefrontal es la responsable de sus efectos clínicos y su bajo potencial de abuso (46).

El perfil de efectos secundarios incluye entre los más frecuentes disminución del apetito, cefalea, somnolencia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, e incremento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca (47). Su eficacia en el control de los síntomas nucleares y su seguridad han sido probadas a través de muchos ensayos abiertos y aleatorizados controlados con placebo (48-54). A pesar de ello, la ATX no ha mostrado superioridad en el control de los síntomas nucleares al metilfenidato, tal y como demuestran numerosos trabajos de investigación (16,55,56).

El efecto de la atomoxetina sobre las funciones cognitivas, y en concreto sobre las funciones ejecutivas, está mucho menos documentado, aunque algunos estudios muestran efectos similares al metilfenidato en la mejora de algunas tareas de funcionamiento ejecutivo, pudiendo restablecer la memoria de trabajo a niveles de funcionamiento normales, al igual que el metilfenidato (57). En los últimos años se ha publicado un mayor número de trabajos que encuentran mejoras en el rendimiento neuropsicológico de la población con TDAH tras la administración ATX. Los estudios en personas sanas con dosis terapéuticas han mostrado beneficios en control inhibitorio en una tarea de tiempo de reacción (58). Esta mejora en control inhibitorio se asoció a un incremento en la activación del giro frontal inferior derecho (59).

En niños con TDAH, la ATX ha mostrado sus beneficios como potenciador cognitivo en varios estudios. De Jong et al. (60) encuentran en un estudio de ATX (1,2 mg/kg/día) controlado con placebo durante 28 días, mejoras en memoria de trabajo visoespacial y control inhibitorio en niños con TDAH y trastorno de lectura comórbido, no objetivándose beneficios cognitivos en el grupo de niños con TDAH o con trastorno de lectura puros. En niños con TDAH puro o con dislexia comórbida, mostró mejoras significativas en los síntomas de TDAH y en el rendimiento de las tareas de lectura y deletreo (63). Un interesante estudio analizó el efecto de la atomoxetina sobre el funcionamiento ejecutivo mediante pruebas ecológicas que evalúan el funcionamiento ejecutivo en la vida real, en concreto las pruebas Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) y Brown Attention Deficit Disorder Scale (BADDSS). Se encontraron mejorías estadísticamente significativas en memoria de trabajo, planificación, organización, activación para el trabajo, focalización en las tareas, regulación de la alerta y esfuerzo y modulación de las emociones (7,8,51,64).

Recientemente, Yang et al. (57) llevaron a cabo un estudio controlado aleatorizado en el que compararon los efectos en el funcionamiento ejecutivo del metilfenidato-OROS y de la atomoxetina en niños y adolescentes con TDAH. Utilizaron dosis óptimas para alcanzar respuesta clínica eficaz y las mantuvieron durante 4-6 semanas. La batería de pruebas neuropsicológicas, junto con una escala conductual, fueron administradas antes y después del tratamiento. Seleccionaron asimismo

un grupo control. Tanto el metilfenidato-OROS como la atomoxetina mejoraron de forma significativa el rendimiento en las pruebas Figura Compleja del Rey, span de dígitos y test de interferencia de Stroop. En las dos primeras, el rendimiento post-tratamiento alcanzado fue similar al del grupo control. El metilfenidato-OROS, además, mejoró el número de respuestas correctas en el test de fluencia verbal al nivel de los controles sanos. En este estudio se muestra cómo tanto la atomoxetina como el metilfenidato-OROS mejoran el funcionamiento ejecutivo en niños con TDAH y restauran la memoria de trabajo a niveles de funcionamiento normal.

Sin embargo, si nos limitamos a los estudios que evalúan este efecto tras la administración crónica del fármaco, es decir a largo plazo, encontramos muy pocos trabajos. En las investigaciones de Faraone et al. (65) y de Maziade et al. (8) se estudia el efecto de la ATX en el rendimiento neuropsicológico a partir de la prueba de Stroop, estudiando los beneficios en funciones ejecutivas tras 6 meses de tratamiento, si bien las diferencias se atribuyeron a la práctica en las pruebas, ya que el grupo control mostró mejoras similares con la familiarización de las pruebas. Gau y Shang, y Sumner et al. (63,33), analizaron en un estudio abierto el efecto de la atomoxetina en funcionamiento ejecutivo con la prueba de memoria de trabajo para niños y la batería neuropsicológica automatizada CANTAB. Tras 4 ó 12 semanas de tratamiento, encontraron mejoras significativas en las siguientes funciones: cambio de foco y flexibilidad de la atención, memoria espacial a corto plazo, atención sostenida, inhibición de respuesta, memoria de trabajo espacial, planificación espacial, y resolución de problemas. En población adulta con TDAH, un estudio doble ciego controlado con placebo que evaluó los beneficios de la ATX tras seis meses de tratamiento, demostró mejora significativa en la regulación de la alerta, modulación de la emoción, y memoria de trabajo (53). Otro estudio, con una muestra pequeña (n=9), así como otro mediante la prueba de Stroop también en adultos (65,67), mostraron que la atomoxetina podía mejorar el funcionamiento ejecutivo. La evidencia pone de manifiesto que la ATX puede ser beneficiosa para mejorar las alteraciones cognitivas, si bien queda claro que son necesarios más estudios para identificar el efecto concreto de este fármaco en los distintos dominios cognitivos.

3. Análisis comparativo

En el momento actual, la atomoxetina se sitúa como un fármaco de segunda línea en el tratamiento del TDAH. El metilfenidato, fármaco de primera elección, ha mostrado su superioridad en algunos estudios. Newcorn et al. (16), muestran en el control de síntomas nucleares unas tasas de respuesta de metilfenidato del 56% frente al 45% con la atomoxetina. Sin embargo, Yildiz et al. (66) no encuentran diferencias en las escalas de impresión clínica global y la escala DSM-IV para padres, objetivando diferencias a favor del metilfenidato únicamente en la escala DSM-IV de profesores y en el Stroop Test. Otros estudios como el de Yang et al. (57) objetivan respuestas comparables en el funcionamiento ejecutivo.

Un trabajo muy reciente con neuroimagen funcional, doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo, pone de manifiesto que ambos fármacos, atomoxetina y metilfenidato, presentan efectos específicos comunes en la activación y ejecución cerebral durante tareas de control inhibitorio en pacientes con TDAH, si bien el metilfenidato presentó, asociado a la mejora en la realización de tareas de control inhibitorio, un incremento en la activación prefrontal ventrolateral derecha y un efecto normalizador de la hipoactivación prefrontal ventrolateral bilateral superior al mostrado por la atomoxetina (67). Otro estudio, centrado en la memoria de trabajo, muestra cómo, en personas sanas, una única dosis de metilfenidato se asocia a mejoría en la ejecución de tareas de memoria de trabajo no asociadas a recompensa, presentando un perfil de activación en resonancia magnética funcional similar o que imita al perfil activado por la recompensa (68). En este trabajo, Marquend et al. (68) evaluaron en una muestra de participantes sanos la mejora de metilfenidato y atomoxetina en tareas de memoria de trabajo asociadas y no asociadas a una recompensa. Se trató de un estudio aleatorizado controlado por placebo, en el que se observó que los efectos tanto de la atomoxetina como del metilfenidato dependían fuertemente del contexto comportamental (que hubiese recompensa asociada), si bien el metilfenidato mostraba activación de redes neuronales correspondientes a la memoria de trabajo aún sin recompensa, imitando la recompensa fisiológica durante la codificación. Estos autores afirman que la interacción entre los efectos de estos fármacos y los estados motivacionales son cruciales para definir el efecto de la atomoxetina y, en menor grado, del metilfenidato. El

metilfenidato también ha mostrado un efecto específico en la mejora de la discriminación del tiempo en estudios de neuroimagen funcional que la atomoxetina no ha logrado evidenciar (30).

Los estudios llevados a cabo con animales de investigación (ratas) han mostrado cómo los psicoestimulantes pueden incrementar el ratio de señal de ruido de las neuronas prefrontales facilitando la neurotransmisión dopaminérgica a través de receptores D1, esencial para la memoria de trabajo y la regulación de los procesos atencionales del córtex prefrontal. La atomoxetina inhibe la activación postsináptica de neuronas prefrontales, en aras a incrementar la activación para estímulos relevantes, incrementado el ratio de señal de ruido en neuronas prefrontales, alcanzando así un efecto sobre el córtex prefrontal similar, aunque desde locus cerebrales diferentes (57). En este sentido, algunos autores defienden que el efecto cognitivo pueda ser dosis dependiente más que específico de cada fármaco, ya que ambos comparten un efecto final en el córtex prefrontal equiparable (57). Los estudios de neuroimagen funcional asocian la superioridad del metilfenidato a su efecto específico sobre el estriado y córtex prefrontal ventrolateral bilateral (67,68), así como a su menor dependencia de los estados motivacionales o de la asociación de recompensas inmediatas (68).

Finalmente, es importante anotar que la evaluación cognitiva o neuropsicológica debería acompañar siempre al examen de la sintomatología nuclear en la fase de diagnóstico inicial, así como a la evaluación de la respuesta al tratamiento con metilfenidato, considerando la complejidad en la relación entre la sintomatología nuclear y cognitiva. La medida de la mejora en el funcionamiento cognitivo a través de la respuesta en el rendimiento académico debería ser descartada, dado que no es exactamente equivalente y que se dispone de pruebas y baterías neuropsicológicas destinadas a tal fin.

CONCLUSIÓN

En resumen, el hecho de que los sistemas neurales y de neurotransmisión implicados en el TDAH y responsables de su sintomatología nuclear sean así mismo responsables de múltiples funciones cognitivas de orden superior, tales como el funcionamiento ejecutivo y la atención, lleva a hacer considerar que los beneficios de los fármacos que actúan a este nivel mejorando la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica en los circuitos fronto-

estriales conducirán a una mejora en el funcionamiento cognitivo. Los distintos mecanismos de acción y regiones diana dentro de las áreas prefrontales de ambos fármacos podrían suponer diferencias en la mejora de las distintas funciones ejecutivas. La mayor parte de estudios muestran superioridad del metilfenidato sobre atomoxetina en el control de la sintomatología nuclear, sin embargo, la acción sobre el funcionamiento cognitivo parece ser comparable.

FUTURAS INVESTIGACIONES

Las investigaciones revisadas en el presente trabajo muestran, en términos generales, que tanto el tratamiento con metilfenidato como con atomoxetina tienen algún efecto beneficioso sobre el rendimiento neuropsicológico de las personas con TDAH. Sin embargo, tal y como se ha puesto de manifiesto, existen dificultades conceptuales y metodológicas que dificultan entender la relación entre la farmacología del TDAH y el rendimiento cognitivo en toda su magnitud. En este sentido, futuras investigaciones en deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. Llevar a cabo un adecuado procedimiento diagnóstico que identifique a la población TDAH, no sólo en el binomio patología-no patología, sino que sea capaz de establecer subtipos dentro de esta población. Trabajos recientes evidencian que los distintos subtipos probablemente respondan a endofenotipos neuropsicológicos diferentes.
2. Realizar una exhaustiva evaluación del rendimiento neuropsicológico, con especial énfasis en el funcionamiento ejecutivo, de la población con TDAH identificada. Esta tarea se torna algo complicada dada la importante falta de acuerdo que existe en la conceptualización del constructo psicológico “funciones ejecutivas” y las tareas/actividades adecuadas para su evaluación. Será necesario así mismo contrastar los resultados obtenidos por el grupo con TDAH tanto con un grupo de control sano como con los baremos normativos de las distintas pruebas administradas. Debe además responderse a la cuestión de si los déficits ejecutivos mostrados por la muestra de estudio están afectados a la calidad de vida de los pacientes.
3. Estudiar los posibles efectos cognitivos de la medicación en TDAH requiere además de, al

menos, la evaluación naïve, una evaluación a los tres meses de la ingesta crónica del fármaco pautado, y una evaluación de seguimiento a los seis meses de haber iniciado el tratamiento. Esta última permite dilucidar el mantenimiento de los resultados a largo plazo.

4. Por último, se tienen que utilizar instrumentos de evaluación neuropsicológica que posibiliten medidas repetidas en el tiempo sin que los resultados obtenidos puedan ser atribuidos a efectos del aprendizaje.

CONFLICTO DE INTERESES

Esta revisión ha sido llevada a cabo en el marco de una investigación parcialmente financiada por Laboratorios Lilly SA, (SHE-ATO 2009).

BIBLIOGRAFÍA

1. Catalá-López F, Peiró S, Ridaó M, Sanfèlix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):168.
2. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490–9.
3. Solanto MV, Abikoff H, Sonuga-Barke E, Schachar R, Logan GD, Wigal T, et al. The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol*. 2001;29(3):215–28.
4. Escobar R. Worse quality of life for children with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with asthmatic and healthy children. *Pediatrics*. 2005;116(3):e364–9.
5. Brown TE, Reichel PC, Quinlan DM. Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2009;13(2):161–7.
6. Maziade M, Rouleau N, Lee B, Rogers A, Davis L, Dickson R. Atomoxetine and neuropsychological function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(6):709–18.
7. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1385–90.
8. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A selective overview. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1215–20.
9. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*; 366(9481):237–48.
10. Swanson JM, Wigal SB, Udrea D, Lerner M, Agler D, Flynn D, et al. Evaluation of individual subjects in the analog classroom setting: I. Examples of graphical and statistical procedures for within-subject ranking of responses to different delivery patterns of methylphenidate. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(4):825–32.
11. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108(4):883–92.
12. Swanson J, Baler RD, Volkow ND. Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):207–26.
13. Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(10 Suppl):11S–16S.
14. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. 2008;165(6):721–30.
15. DuPaul GJ, Barkley RA, McMurray MB. Response of children with ADHD to methylphenidate: interaction with internalizing symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. ;33(6):894–903
16. Psychopathology C, Edition S, Mash EJ, Barkley RA, Barkley RA. *Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder*. 2003

17. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(8):617–28.
18. Oades RD, Sadile AG, Sagvolden T, Viggiano D, Zuddas A, Devoto P, et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: Evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles. *Dev Sci.* 2005;8(2):122–31.
19. Sonuga-Barke EJS. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1231–8.
20. Wilens TE, Biederman J. The stimulants. *Psychiatr Clin North Am.* 1992;15(1):191–222.
21. Sonuga-Barke EJS, Coghill D, Wigal T, DeBacker M, Swanson J. Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: structure and associations with clinical characteristics and symptom control. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(6):683–90.
22. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics.* 1990;86(2):184–92.
23. Pietrzak RH, Mollica CM, Maruff P, Snyder PJ. Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit / hyperactivity disorder. 2006;30:1225–45.
24. Aron AR, Dowson JH, Sahakian BJ, Robbins TW. Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2003;54(12):1465–8.
25. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci.* 2014;18(4):177–85.
26. Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K. Neuropsychological functioning in stimulant-naive boys with hyperkinetic disorder. *Psychol Med.* 2005;35(8):1109–20.
27. Rhodes SM, Coghill DR, Matthews K. Methylphenidate restores visual memory, but not working memory function in attention deficit-hyperkinetic disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;175(3):319–30.
28. Vance A, Ferrin M, Winther J, Gomez R. Examination of spatial working memory performance in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, combined type (ADHD-CT) and anxiety. *J Abnorm Child Psychol.* 2013;41(6):891–900.
29. Smith AB, Taylor E, Brammer M, Halari R, Rubia K. Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naïve adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008;49(9):977–85.
30. Smith A, Cubillo A, Barrett N, Giampietro V, Simmons A, Brammer M, et al. Neurofunctional effects of methylphenidate and atomoxetine in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during time discrimination. *Biol Psychiatry.* 2013;74(8):615–22.
31. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95(24):14494–9.
32. Pauls AM, Daly OG, Rubia K, Riedel WJ, Williams SCR, Mehta MA. Methylphenidate effects on prefrontal functioning during attentional-capture and response inhibition. *Biol Psychiatry.* 2012;72(2):142–9.
33. Mehta MA, Goodyer IM, Sahakian BJ. Methylphenidate improves working memory and set-shifting in AD/HD: relationships to baseline memory capacity. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004;45(2):293–305.
34. Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW. Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci.* 2000;20(6):RC65.
35. Devilbiss DM, Berridge CW. Low-dose methylphenidate actions on tonic and phasic locus coeruleus discharge. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319(3):1327–35.
36. Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, Arnsten AFT, Kelley AE, Schmeichel B, et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that

- enhance cognitive function. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10):1111–20.
37. Pietrzak R, Mollica C, Maruff P, Snyder P. Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(8):1225–45.
 38. Rapport MD, Carlson GA, Kelly KL, Pataki C. Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. separate and combined effects on cognitive function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(2):333–42.
 39. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):237.
 40. Rapport MD, Kelly KL. Psychostimulant effects on learning and cognitive function. In: *Handbook of hyperactivity in children*. 1993. p. 97–136.
 41. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):699–711.
 42. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 2. Selective NRIs are smart drugs: exploiting regionally selective actions on both dopamine and norepinephrine to enhance cognition. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):110–1.
 43. Simpson D, Perry CM. Atomoxetine. *Paediatr Drugs*. 2003;5(6):407–15.
 44. Ding YS, Naganawa M, Gallezot JD, Nabulsi N, Lin SF, Ropchan J, et al. Clinical doses of atomoxetine significantly occupy both norepinephrine and serotonin transporters: Implications on treatment of depression and ADHD. *Neuroimage*. 2014;86:164–71.
 45. Gallezot JD, Weinzimmer D, Nabulsi N, Lin SF, Fowles K, Sandiego C, et al. Evaluation of [(11)C]MRB for assessment of occupancy of norepinephrine transporters: Studies with atomoxetine in non-human primates. *Neuroimage*. 2011;56(1):268–79.
 46. Wee S, Woolverton WL. Evaluation of the reinforcing effects of atomoxetine in monkeys: comparison to methylphenidate and desipramine. *Drug Alcohol Depend*. 2004;75(3):271–6.
 47. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):174–87.
 48. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, Dunn D, Velez-Borras J, Thomason C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(7):647–55.
 49. Perwien AR, Kratochvil CJ, Faries DE, Vaughan BS, Spencer T, Brown RT. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: what are the long-term health-related quality-of-life outcomes? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(6):713–24.
 50. Donnelly C, Bangs M, Trzepacz P, Jin L, Zhang S, Witte MM, et al. Safety and tolerability of atomoxetine over 3 to 4 years in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(2):176–85.
 51. Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Adler L, Spencer T, Williams DW, et al. Effect of atomoxetine on executive function impairments in adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2011;15(2):130–8.
 52. Adler LA, Spencer TJ, Williams DW, Moore RJ, Michelson D. Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study. *J Atten Disord*. 2008;12(3):248–53.
 53. Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(9):1119–27.
 54. Bakken RJ, Paczkowski M, Kramer HP, Axelson AA, Williams DW, Malcolm SK, et al. Effects of atomoxetine on attention-deficit/hyperactivity disorder in clinical pediatric treatment settings: a naturalistic study. *Curr Med Res Opin*.

- 2008;24(2):449–60.
55. Gibson AP. Atomoxetine versus stimulants for treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother.* 2006;40(6):1134–42.
56. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders - a systematic review and European treatment guidelines. Part 2: a quantitative evaluation of long-acting medications. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2008;36(2):97–10.
57. Yang L, Cao Q, Shuai L, Li H, Chan RCK, Wang Y. Comparative study of OROS-MPH and atomoxetine on executive function improvement in ADHD: a randomized controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(1):15–26.
58. Chamberlain SR, Müller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science.* 2006;311(5762):861–3.
59. Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, Del Campo N, Craig K, et al. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2009;65(7):550–5.
60. de Jong CGW, Van De Voorde S, Roeyers H, Raymaekers R, Allen AJ, Knijff S, et al. Differential effects of atomoxetine on executive functioning and lexical decision in attention-deficit/hyperactivity disorder and reading disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(6):699–707.
61. Sumner CR, Gathercole S, Greenbaum M, Rubin R, Williams D, Hollandbeck M, et al. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children with ADHD and dyslexia. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2009;3:40
62. Wilens TE, Hammerness P, Utzinger L, Schillinger M, Georgiopoulos A, Doyle RL, et al. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children and adolescents who are atomoxetine partial responders: I. Effectiveness. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(5):485–92.
63. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, et al. Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(4):664–70.
64. Gau SS, Shang C. Improvement of executive functions in boys with attention deficit hyperactivity disorder : an open-label follow-up study with once-daily atomoxetine. 2010;243–56.
65. Barton J, Mooney P, Prasad S. Atomoxetine hydrochloride and executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(2):147–9.
66. Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: The efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2010;42(3):257–69.
67. Cubillo A, Smith AB, Barrett N, Giampietro V, Brammer MJ, Simmons A, et al. Shared and drug-specific effects of atomoxetine and methylphenidate on inhibitory brain dysfunction in medication-naïve ADHD boys. *Cereb Cortex.* 2014;24(1):174–85.
68. Marquand AF, De Simoni S, O’Daly OG, Williams SCR, Mourão-Miranda J, Mehta MA. Pattern classification of working memory networks reveals differential effects of methylphenidate, atomoxetine, and placebo in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(6):1237–47.