

S. Geijo Uribe
MI. Ramos García
V. González Pedel.

Equipo de Salud Mental Infanto-Juvenil .
Complejo Hospitalario de Ávila.

Correspondencia:
Soraya Geijo Uribe
Equipo de Salud Mental Infanto-Juvenil
Complejo Hospitalario de Ávila
C/Jesus del Gran Poder, 42. 05003-Ávila
E-mail: belramosg@hotmail.com
mgeijo@hnss.sacyl.es

RESUMEN

El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TADH) constituye uno de los problemas clínicos y de salud mental más importantes en niños y adolescentes por la incapacidad que asocia. Su etiología es aún desconocida, y aunque tradicionalmente se han implicado sistemas dopaminérgicos, en los últimos años están apareciendo nuevos datos que sugieren un papel relevante de los sistemas noradrenérgicos. Los psicoestimulantes son actualmente el tratamiento de elección del TADH, si bien un importante porcentaje de niños y adolescentes no responden, presentan alguna contraindicación para su uso, o no pueden tolerar los efectos adversos asociados. Es por ello la necesidad de encontrar agentes terapéuticos alternativos. Algunos autores han propuesto la Reboxetina, cuyo mecanismo de acción es predominantemente noradrenérgico, como fármaco efectivo en el tratamiento del TADH. Presentamos dos casos de niñas con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, Retraso Mental y Epilepsia en los que se ha utilizado Reboxetina, con buena tolerancia, y una respuesta positiva tanto a nivel conductual como cognitivo. Sugerimos la utilidad de este fármaco en niños con similar perfil clínico y planteamos la necesidad de realizar futuras líneas de investigación que vayan en esta dirección.

Empleo de reboxetina en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad infantil asociado a retraso mental y epilepsia. A propósito de dos casos

The use of reboxetine in attention deficit and hiperactivity disorder in children, associated to mental reterdation and epilepsy. Presenting two cases

Palabras claves: Reboxetina, déficit de atención, trastorno hipercinético, epilepsia, retraso mental.

ABSTRACT

The attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) represents one of the most predominant clinical and mental health problems in children and adolescents due to the great incapacity it produces. The etiology is still unknown, and although traditionally it was associated to the dopaminergic system in these last years new information reveals the growing importance of the noradrenergic system. At this moment we use stimulants as the main treatment in attention deficit and hyperactivity disorder, although a big percentage of children and adolescents don't respond or have major side effects. This is why we need to find new treatments in this field. Some authors have suggested the use of Reboxetine, which mainly works through a noradrenergic mechanism, as an effective treatment. We present the cases of two girls with attention deficit and hyperactivity disorder plus mental retardation and epilepsy in which we used Reboxetine with good tolerance and a positive response in conduct and cognitive areas. We suggest this treatment as a useful option in children with a similar clinical pattern and we express the need to create future lines of investigation in this direction.

Key words: reboxetine, attention deficit ,hyperactivity disorder, epilepsy, mental retardation

INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TADH) es un proceso frecuente que se inicia durante la infancia y se caracteriza por falta de atención, hiperactividad e impulsividad, en al menos dos contextos distintos, y que interfieren con el funcionamiento adecuado del niño o el adolescente^{1,7,6}. Su incidencia oscila entre un 1% a un 20% según los distintos estudios de población infantil coincidiendo la mayoría de autores en una estimación global del trastorno en todas sus formas de un 3-7%³. Constituye uno de los problemas clínicos y de salud más importantes en la infancia y adolescencia, debido a la incapacidad y a la comorbilidad con la que se asocia y a las amplias repercusiones en el aprendizaje y el ajuste social del niño y del adolescente^{3,5}.

Aunque su etiología es aún desconocida son múltiples los sistemas de neurotransmisión cuya disfunción ha sido relacionada con la génesis del trastorno a partir de las respuestas satisfactorias de los fármacos usados para su tratamiento del trastorno a lo largo de los últimos años. Así, a partir del efecto terapéutico espectacular de los psicoestimulantes y en menor medida de algunos antidepresivos, se ha propuesto que el TADH estaría causado por una disfunción en los sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos o serotoninérgicos principalmente. Aunque había cobrado mas fuerza la hipótesis dopaminérgica, en los últimos años están apareciendo nuevos datos que sugieren una importancia igual o incluso mayor de los sistemas noradrenérgicos.

Estudios morfológicos y funcionales en niños afectados de TADH sugieren la existencia de una disfunción del cortex prefrontal. Esta región cortical es regulada por sistemas subcorticales incluyendo vías noradrenérgicas, dopaminérgicas, colinérgicas, serotoninérgicas e histaminérgicas. Además fármacos que regulan la transmisión noradrenérgica son también efectivos en el tratamiento del TADH, apuntando a una hipótesis de alteración noradrenérgica⁹. Por todo ello los fármacos como la Reboxetina, con un mecanismo de acción predominantemente noradrenérgico, pueden desempeñar un papel relevante en el tratamiento del trastorno tanto en la forma infantil como en la forma residual del adulto⁷.

Los psicoestimulantes siguen siendo en la actualidad el tratamiento farmacológico de elección en el TADH, pero hasta un 20-30% de los niños con TADH no respon-

den o no pueden tolerar los efectos adversos asociados^{5,7}. Otros problemas como el efecto rebote, la exacerbación de síntomas ansiosos y la dificultad de hacer una dosificación adecuada, suponen también limitaciones en el uso de estos fármacos.

Por todo ello es necesario encontrar agentes terapéuticos alternativos, seguros y eficaces para el tratamiento del trastorno, particularmente en los casos refractarios y/o con trastornos comórbidos asociados⁵.

En este trabajo presentamos la observación clínica de dos pacientes con diagnóstico de Retraso Mental, Epilepsia y TADH que experimentaron una respuesta positiva al tratamiento con reboxetina.

En este trabajo presentamos la observación clínica de dos pacientes con diagnóstico de Retraso Mental, Epilepsia y TADH que experimentaron una respuesta positiva al tratamiento con reboxetina.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Niña de 11 años de edad, que acude a la consulta en marzo del 2002, cuando contaba con 8 años y cursaba 3º de Primaria. Es hija de padres separados desde noviembre de 2000, la mayor de dos hermanas y cuenta con una minusvalía reconocida del 50%.

AF: Diagnosticada de Epilepsia Generalizada multifocal desde los dos o tres años tras presentar varias crisis durante el sueño. En tratamiento con Ácido Valpróico desde entonces en dosis crecientes, permaneciendo sin crisis en los últimos años. No constan otros antecedentes médicos de interés. No alteraciones del embarazo ni de parto. No alteración en el inicio y progresión del lenguaje, de la deambulación ni del control de esfínteres. Escolarización normal a los tres años, sin alcanzar un nivel adecuado de aprendizaje. Preciso apoyo por parte del Equipo de Estimulación temprana y del Equipo Psicopedagógico del Ministerio de Educación y Ciencia, indicando entonces la existencia de un "Trastorno grave de atención y concentración y retraso de los procesos cognitivos". Actualmente recibe clases de apoyo 3 días a la semana y entrevistas psicoeducativas con la familia

AF: Dinámica familiar alterada. La niña vive actualmente con la madre y el nuevo compañero sentimental de la misma existiendo un ambiente poco contenedor. Padre epiléptico, antecedente de intento autolítico, violento y agresivo sin otros antecedentes familiares de interés.

APP: Diagnosticada a los 6 años, en 2º de Primaria, de Retraso Mental Moderado según la CIE-10, tras obtener en la Escala de Wechsler para niños revisada (WISC-R) la siguiente puntuación: CI Verbal: 55, CI manipulativo:50, Ci Total: 46.

En el año 2000, es diagnosticada por su Pediatra de Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, iniciando tratamiento con Metilfenidato hasta 25 mg/d con

174 respuesta muy pobre y con dificultad para realizar vacaciones terapéuticas del tratamiento debido a su extrema inquietud.

HEA: Es derivada a nuestro equipo en Marzo del 2002. La madre refiere que desde siempre ha sido una niña muy inquieta, incapaz de concluir ninguna de las tareas que comenzaba, muy impulsiva e incapaz de mantener la atención, de manera que sus resultados escolares han sido francamente deficientes y con frecuencia ha presentado alteraciones comportamentales disruptivas que han ido progresivamente en aumento alterando el ritmo de la clase, y a veces acabando en castigo. Desde siempre también ha presentado rabietas frecuentes, llanto, voces, gritos, y una tendencia a ir con niños menores. Por otra parte en el último año restringe la ingesta de alimentos, manifestando deseos de no engordar sin otros datos claros de alteración específica de la conducta alimentaria. Presenta insomnio interdormicial y plantea múltiples dificultades de manejo en el hogar y en la clase.

En la primera consulta se pone manifiesto una extrema inquietud psicomotriz que dificulta en gran medida la entrevista. Se aplica escala de Conners para padres y profesores obteniéndose en ambas, puntuaciones altamente significativas para TDAH.

Se diagnostica según CIE 10 de: Retraso mental moderado (F71), Trastorno hiperactivo de la actividad y de la atención (F90.0), Trastorno de la conducta alimentaria sin especificación (F50.9) y se mantiene mismo tratamiento farmacológico incidiendo en las pautas conductuales a los padres.

Siete meses más tarde el director del centro escolar informa a la familia de que no puede seguir en el centro, la marcada hiperactividad dificulta el manejo en clase.

Se inicia entonces tratamiento con Imipramina 25 mg/d, Metilfenidato 35 mg/d y Valproico en su pauta habitual (400 mg/d). Un mes más tarde acude a la consulta por empeoramiento progresivo, los castigos en clase son cada vez más frecuentes y se queja de que los niños le pegan por lo que inicia un rechazo a ir al colegio. En la calle se muestra cada día más inquieta y, desarrolla una onicofagia muy intensa, por lo que se suspende el tratamiento con imipramina y se mantiene su pauta de Metilfenidato, a pesar de lo cual tampoco se evidencia mejoría. Siguen progresando las alteraciones conductuales y la hiperactividad. Inicia pequeñas autolesiones arrancándose pieles, presenta frecuentes rabietas, provoca accidentes domésticos (incendio), y se altera mucho con los cambios de rutina y se acentúan los problemas de apetito. En este contexto es derivada al Servicio de

Empleo de reboxetina en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad infantil asociado a retraso mental y epilepsia. A propósito de dos casos

Urgencias debido a las alteraciones de conducta y de apetito extremas. Se pauta Risperidona 1ml/d y presenta una crisis de ausencia y una reacción extrapiramidal intensa que cede con Biperideno y se vuelve su tratamiento habitual. Progresivamente empeora el apetito llegando a presentar evidentes signos de desnutrición, y se queja de cefaleas por lo que el neurólogo realiza ajuste de medicación suprimiendo Metilfenidato, aumentando Valproico hasta 800mg/d, y añadiendo Topiramato 50 mg/d. Empieza a estar más inquieta y distraible y en el colegio se registran varios episodios de alteraciones graves de conducta que llevan al director del centro a recomendar un centro de educación especial, pero come y duerme bien.

Se inició entonces tratamiento con Reboxetina hasta 2 mg/d siendo en general bien tolerada por la paciente que inicialmente presentó somnolencia diurna pero que remitió sin necesidad de suspender el tratamiento. Así mismo fue retirado el tratamiento con Topiramato quedando con Valproico 800mg/d. Al cabo de una mes se objetiva una llamativa mejoría tanto subjetiva "estoy perfectamente bien", como objetiva; mejora la puntuación global en la escala Conners de forma significativa. En la consulta se evidencia una mejoría en cuanto a la hiperactividad motora y la atención, permanece tranquila durante la entrevista siendo capaz de entretenerse dibujando en la consulta y responde de forma adecuada a las preguntas, reconociendo su mejoría. La madre refiere encontrarla más tranquila, y aunque persisten las rabietas, por el nulo control en el domicilio, en clase es más adecuada su conducta.

A pesar de la mala dinámica familiar que hace que la paciente tenga alguna temporada más alterada, la mejoría es mantenida, no ha vuelto a presentar más crisis comiciales y el sueño y el apetito se han normalizado. Ella está a gusto en clase y dice que ya no la pegan los niños.

Caso 2: Niña de 7 años, hija única, vive con sus padres, cursa 2º de Primaria, es derivada por primera vez a nuestro servicio en febrero de 2004.

APF: Diagnosticada de Epilepsia-Ausencias del niño. EEG patológico: actividad punta onda a tres ciclos por segundo, generalizada en hiperventilación. En tratamiento con Depakine hasta 300mg/d con evolución favorable, durante dos años sin repetición de los cuadros de ausencia.

AP: El padre "Es como la niña, muy inquieto, se pone nervioso enseguida". No presenta otros antecedentes psiquiátricos familiares de interés.

APP: Sin antecedentes de interés en cuanto a embarazo y parto. Deambulación a los 12 meses, primeras palabras a los 10 meses, control de esfínteres adecuado para la edad con Enuresis nocturna primaria tratada con Minurín y remisión casi total en febrero de 2003. Escolarización a los 3 años con buena adaptación pero con dificultad para el aprendizaje. Desde los 5 años valorada por el Equipo de Orientación Psicopedagógica, desde donde se informa sobre un Retraso madurativo en todas las áreas, sobre todo a nivel psicomotor, destacando un acusado déficit de atención con hiperactividad llamativa y recomienda trabajos de psicomotricidad que realiza sin problemas y clases de apoyo que actualmente recibe 3 días a la semana.

HEA: En febrero de 2004 es remitida por su pediatra para valorar "hiperactividad e insomnio". Según los padres desde siempre ha tenido problemas de sueño, sólo dormía 2 horas al día. Refieren que siempre ha sido una niña muy inquieta, no puede estar sentada haciendo nada. Se distrae con facilidad, "Era ya muy intranquila de bebé.. se movía muchísimo...enseguida anduvo a gatas y revolviendo todo". ..No se sienta ni para comer"; hablan de conductas muy oposicionistas y con frecuencia insulta y desafía, llama la atención, es muy impulsiva e incluso llegó a quemar su ropa. Es muy fluctuante con periodos en los que se porta mejor y otros muy alterados.

En el colegio, la tutora informa de que es muy inquieta, pega a los compañeros, ha escupido a un profesor, tiende a tocar todo lo que tiene a su alrededor. Avanza muy poco en el aprendizaje, y a veces tiene retrocesos en los conceptos ya adquiridos (sobre todo en lo referente a la lectoescritura) y no sigue el ritmo de la clase. Aún no sabe leer cuando sus compañeros leen todos, no centra la atención, pretende cambiar continuamente de tarea, trabaja durante espacios muy breves de tiempo, siendo incapaz de hacerlo sola. En la consulta se aprecia una marcada hiperactividad, gran distraibilidad, no se sienta, apenas centra la atención en ningún momento, no para de interrumpir con comportamientos oposicionistas, conductas desafiantes y demandas de atención. Se diagnostica según la CIE-10 de: Trastorno hiperactivo de la actividad y de la atención (F90.0) y posible Retraso mental moderado(F71), pendiente de WISC-R en el momento actual.

La escala de Conners para padres y profesores dan puntuaciones muy significativas para TADH.

En abril de 2004 se inicia tratamiento con Reboxetina hasta 2mg/d. El primer día se quejó de somnolencia diurna pero fue bien tolerado. En la siguiente revisión unos

meses más tarde, la madre comenta que la ve más tranquila, duerme mejor, la profesora les informa de un cambio en su comportamiento y actitud y mejora del aprendizaje (ha aprendido a hacer la e y no se sale de los bordes al pintar). Come muy bien y no ha tenido crisis de ausencias. En la consulta permanece sentada todo el tiempo y aparece un juego ordenado, simbólico y menos destructivo que en la primera consulta. Han disminuido las puntuaciones en las escalas Conners, con mejoría en los ítems de atención, madurez, animo/humor, peleas, molestias a los demás. Resalta la menor dificultad para el aprendizaje, mejorando mucho en caligrafía y sobre todo en lectura, y está tranquila, duerme mejor y presenta menos dificultades de relación.

DISCUSIÓN

El tratamiento farmacológico del TADH se basa en mejorar los impulsos nerviosos de determinados circuitos frontoestriados, mediados por la dopamina o por la noradrenalina, que no funcionan de la forma óptima. Los conocimientos de que se disponen en la actualidad son empíricos en gran medida, por lo que el mecanismo de acción real de cada fármaco utilizado no es bien conocido. El mecanismo de acción de los diferentes psicoestimulantes usados en el tratamiento del TADH había llevado a establecer hipótesis acerca de la de la intervención de los sistemas catecolaminérgicos, adrenérgicos y dopaminérgicos en su desarrollo y, aunque había cobrado mas fuerza la hipótesis dopaminérgica, en los últimos años están apareciendo nuevos datos que sugieren una importancia igual o incluso mayor de los sistemas noradrenérgicos⁷. La noradrenalina tiene gran importancia en la activación de las vías prefrontales, responsables de focalizar y mantener la atención, pero también en la mediación de la energía, la fatiga, la motivación y el interés². Algunos autores han implicado directamente al Locus Coeruleus en la etiopatogenia de los trastornos hiperactivos, y algunos estudios en modelos animales muestran que participaría fundamentalmente en el control de la atención, siendo el sistema noradrenérgico periférico el regulador de la actividad motora⁶. Otros estudios han evidenciado bajos niveles de los principales metabolitos de la noradrenalina cerebral en orina (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol) y en líquido cefalorraquídeo (ácido homo- vanílico), de niños con TADH⁶. Diversos estudios de neuroimagen han señalado una disminución del metabolismo de los lóbulos frontales con una hipoperfusión del cortex frontal en niños con TADH, siendo los lóbulos frontales estructu-

176 ras esenciales en los procesos de atención, control de impulsos, organización de actividades sostenidas, por medio de la función noradrenérgica⁴.

Durante años los antidepresivos tricíclicos (ATC), por su actividad noradrenérgica y serotoninérgica se han usado como una alternativa al tratamiento con estimulantes, considerándose incluso como fármacos de elección ante el fracaso, contraindicación o intolerancia a los estimulantes. Los estudios abiertos con ATC han demostrado tasas de respuesta de entre el 60 y el 90%, aunque los estudios controlados presentan respuestas más moderadas, del 48 al 68%.⁵ Dentro de este grupo, la Desipramina ha sido la más utilizada, y ha demostrado ser eficaz; pero varias referencias sobre alteraciones cardíacas graves han desaconsejado su uso. A pesar de su interés clínico y de las múltiples revisiones que citan a los antidepresivos como potencialmente seguros y eficaces en el TADH, el número de estudios publicados en niños y adolescentes es aún insuficiente para establecer protocolos de uso clínico adecuados⁵.

La reboxetina es un antidepresivo que inhibe de forma selectiva la recaptación de noradrenalina², por lo que a diferencia de otros antidepresivos con alta afinidad noradrenérgica como la imipramina y la desipramina, tiene una débil afinidad por los receptores muscarínicos, H1histamínicos, Alfa1 adrenérgicos y D2 dopaminérgicos, demostrando una mayor selectividad farmacológica que los tricíclicos y los ISRS en un gran número de ensayos tanto *in vitro* como *in vivo*⁹. Este hecho implica que asocie un menor número de efectos secundarios frente a los fármacos tricíclicos; siendo los efectos secundarios más frecuentes de la reboxetina la somnolencia, la cefalea, las molestias digestivas; todos ellos leves y que suelen remitir en la primera semana de tratamiento.

La reboxetina se ha mostrado eficaz no sólo en la depresión, sino también en la fatiga, la apatía y el TADH. Y, aunque en este último apenas se ha estudiado, algunos autores recomiendan su uso en TADH cuando se asocia a depresión, o cuando predominan los síntomas de apatía, fatiga y además han fracasado fármacos más específicos². La elevada selectividad en la recaptación de la noradrenalina, en un grado similar o mayor que algunos fármacos antidepresivos tricíclicos, es el fundamento para el uso de la Reboxetina en los caso de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad⁷.

En nuestro caso, atendiendo a todo los datos referidos y tras obtener un escaso control de la sintomatología y emperoramiento de la epilepsia y el apetito con los tratamientos clásicos en el primer caso, decidimos optar por

Empleo de reboxetina en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad infantil asociado a retraso mental y epilepsia. A propósito de dos casos

el uso de Reboxetina. Debido a la llamativa mejoría y a la buena tolerancia de la Reboxetina que obtuvimos, y valorando las similitudes con el segundo caso, ya que ambas niñas presentaban diagnósticos de TADH, RM y epilepsia optamos por el uso de la Reboxetina como fármaco de primera elección en el segundo caso para evitar posibles efectos secundarios perjudiciales (empeoramiento de la comicialidad), obteniendo los resultados descriptos.

CONCLUSIÓN

Como conclusión, y a pesar de nuestra experiencia favorable con el empleo de reboxetina, en ningún caso consideramos que sea este un fármaco de de primera elección en el tratamiento del TADH, papel este que ocupan los psicoestimulantes. Si bien la reboxetina presenta algunas ventajas sobre ellos, como son, la escasa interferencia sobre el sueño, el apetito y la comicialidad, además de su fácil dosificación que permite una sola toma al día.

No obstante en aquellos caso en los que no se ha obtenido la respuesta esperada con psicoestimulantes y el perfil clínico es similar a los casos aquí presentados, la reboxetina podría ser una opción interesante a tener en cuenta.

En definitiva consideramos que sería beneficioso que se realizaran estudios clínicos con rigurosa metodología científica que avalaran el empleo de la reboxetina en el TADH infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4ªed. Texto revisado Washington DC.2000 (DSM-IV-TR)
2. Artigas-Pallarés J. Nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento del trastorno por déficit de atención /hiperactividad. Rev Neurol 2004, 38(sup1):S117-S123.
3. Cardo E. Servera-Barceló M. Prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Rev Neurol 2005; 40 (supl 1): S11-S15.
4. Gutierrez Casares JR. Rey Sanchez F. Planificación terapéutica de los trastornos psiquiátricos del niño y del adolescente. Ediciones Ene. 2000.
5. Herreros O, Rubio B, Sánchez F, Gracia R. Actualización de los tratamientos integrados del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Rev Psiquiatría Infanto Juvenil 2004, 3:154-170
6. Sadock BJ, Sadock VA. Sinopsis de psiquiatría .Ed 9ª, Barcelona: Wawerly Hispánica.2004.
7. Otká JE, Mercadante MT, Scahill L, Leckman JF. Reboxetine as a poten-

- cially effective treatment for attention deficit hyperactivity disorder. (letter) *J Child Adolesc Psychopharmacology*; 2001,11:203-204.
8. Popper CW. Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000, 9(3):605-46.
9. Viggiano D, Ruocco LA, Arcieri S, Sadile AG. Involvement of norepinephrine in the control of activity and attentive processes in animal models of attention deficit hyperactivity disorder. *Neural Plast*. 2004;11:133-149.
10. Wong EH, Sonders MS, Amara SG, Tinholt PM, Piercey MF, Hoffmann WP, Hyslop DK, Franklin S, Porsolt RD, Bonsignori A, Carfagna N, McArthur RA. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry*. 2000, 47:818-829.