



ARTÍCULO ESPECIAL

Metilfenidato en el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad en pediatría: monitorización en matrices biológicas

E. Papaseit^{a,b}, O. García-Algar^{b,c,d,*}, S. Simó^{b,c}, S. Pichini^{b,c,e} y M. Farré^{a,f}

^a *Grup de Recerca Clínica en Farmacologia Humana i Neurociències, Programa de Neurociències, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, España*

^b *Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

^c *Unitat de Recerca Infància i Entorn, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Servicio de Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona, España*

^d *Red SAMID, RETIC, Instituto Carlos III, Madrid, España*

^e *Department of Therapeutic Research and Medicines Evaluation, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia*

^f *Departamento de Farmacología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

Recibido el 14 de junio de 2012; aceptado el 31 de agosto de 2012

Disponible en Internet el 10 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Metilfenidato;
Psicoestimulante;
Dopamina;
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad;
Monitorización de fármacos

KEYWORDS

Methylphenidate;
Stimulant;
Dopamine;
Attention deficit and hyperactivity disorder;

Resumen En los últimos años, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se ha convertido en el trastorno psiquiátrico más frecuentemente diagnosticado y tratado en población pediátrica. En los años 80 fue aprobado en España el metilfenidato (MFD), un fármaco psicoestimulante, para el tratamiento sintomático del TDAH. Desde entonces, se ha convertido en uno de los medicamentos más ampliamente estudiado y prescrito tanto en niños como en adultos.

En este artículo se revisan los principios farmacológicos del MFD especialmente su farmacocinética en matrices biológicas convencionales (sangre, orina) y no convencionales (cabello, saliva y sudor), preparados farmacéuticos, concentraciones terapéuticas y efectos indeseables. © 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: Monitoring in biological matrices

Abstract Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) has emerged in the last few years as the most commonly diagnosed and treated psychiatric disorder in the paediatric population. In 1980's, methylphenidate (MFD) a psychomotor stimulant drug, was approved in Spain for

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 90458@imas.imim.es (O. García-Algar).

Therapeutic drug monitoring

the symptomatic therapy of ADHD. Since then, MFD has become one of the most extensively prescribed and studied treatment for ADHD both in children and adults.

In this paper, the main pharmacological issues of MFD are reviewed, focusing on its pharmacokinetics in conventional (blood and urine) and non-conventional (hair, oral fluid and sweat) biological matrices, its pharmaceutical preparations, therapeutic levels and side effects.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno neurocognitivo con una elevada prevalencia mundial que podría afectar hasta al 10% de la población general¹. En España, las tasas de TDAH se sitúan alrededor del 1-4% en población escolar y entre el 3-4% en adultos^{2,3}.

De acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)⁴ y según las guías de práctica clínica^{5,6}, el tratamiento farmacológico del TDAH se recomienda como parte del abordaje multimodal integrado cuando otras medidas son insuficientes. En la actualidad, los 2 fármacos comercializados en España para el tratamiento sintomático del TDAH en niños mayores de 6 años y adolescentes son el metilfenidato (MFD), un fármaco psicoestimulante ampliamente estudiado, y más recientemente la atomoxetina. De hecho, el MFD es considerado uno de los fármacos de primera línea en el tratamiento del TDAH tras demostrar su eficacia en la reducción de la hiperactividad-impulsividad y falta de atención, la mejoría del rendimiento académico, la concentración, la memoria (especialmente la memoria de trabajo) y el comportamiento social⁷.

El objetivo de este artículo es revisar los principios farmacológicos del MFD y especialmente su farmacocinética en matrices biológicas convencionales (sangre y orina) y no convencionales (saliva, sudor y cabello).

Estructura química

El MFD es un derivado de la piperidina, relacionado estructuralmente con la anfetamina cuyo nombre químico es éster metílico del ácido 2-fenil-2-(2-piperidil) acético. El MFD se caracteriza, de forma similar a otros derivados anfetamínicos por poseer 2 centros quirales que dan lugar a 4 posibles isómeros⁸. Las formulaciones farmacéuticas disponibles en España contienen la mezcla racémica de los isómeros [d,l]-treo-MFD, responsable en parte de los efectos secundarios cardiovasculares y anorexígenos⁹. Actualmente en otros países ya están comercializadas preparaciones que únicamente contienen el isómero d-treo-MFD, es decir, la parte que proporciona exclusivamente los efectos psicoestimulantes terapéuticos.

Mecanismo de acción

El MFD es un potente inhibidor del transportador presináptico de la dopamina y en menor medida del transportador de noradrenalina^{10,11}. A diferencia de las anfetaminas que

umentan la liberación de dopamina, serotonina y noradrenalina en las sinapsis, el MFD bloquea casi de forma única su recaptación. Este mecanismo es similar a como actúa la cocaína, y por vía intravenosa bloquean el transportador de forma similar, pero en el caso del MFD mucho menos por vía oral. Este bloqueo amplifica la neurotransmisión mediante el aumento de la concentración de dopamina liberada de forma pulsátil en el espacio sináptico^{12,13}.

El mecanismo de acción específico del MFD por el que mejora el TDAH no se conoce con precisión.

Farmacocinética

Absorción

El MFD administrado por vía oral es absorbido rápida y extensamente en el tracto gastrointestinal. Debido al importante efecto del metabolismo de primer paso hepático, la exposición sistémica del fármaco no modificado (es decir, la biodisponibilidad absoluta) tras la administración oral es baja y variable (11-53%)¹⁴. El tiempo hasta la concentración máxima depende de la preparación farmacéutica. De este modo, a dosis altas existen evidencias de no-linealidad, lo cual podría estar relacionado con la saturación del metabolismo de primer paso. Además, se ha demostrado una alta variabilidad en la biodisponibilidad inter e intraindividual¹⁵. Su efecto clínico máximo se produce durante la fase de absorción, que es paralela a la liberación de los neurotransmisores al sistema nervioso central (SNC) aproximadamente 2 h después de la ingesta¹⁶.

Distribución

El MFD se distribuye rápidamente a los diferentes tejidos, con un volumen de distribución en estado de equilibrio de aproximadamente 2-6 l/kg y una unión a proteínas baja (10-33%). El MFD difunde fácilmente a través de la barrera hematoencefálica y las concentraciones en el SNC pueden ser similares o superiores a las plasmáticas¹⁷. El MFD se deposita en cabello y se encuentra en saliva (ver más adelante).

Metabolismo

El MFD se metaboliza por diferentes vías. Después de la absorción, sufre un importante metabolismo de primer paso hepático principalmente mediante hidrólisis. Esta vía está mediada esencialmente por la carboxiesterasa, que a través de un proceso de desesterificación forma el principal metabolito del MFD, el ácido ritalínico (AR)¹⁸. Este metabolito que es farmacológicamente inactivo es fácilmente excretado y representa el 60-80% de la dosis de MFD administrado. El 20-40% restante sufre un proceso de oxidación hepática¹⁹.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4141934>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4141934>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)