

Trastorno por uso de sustancias en pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad que reciben estimulantes

Substance use disorder in patients with attention deficit hyperactivity disorder receiving stimulants

Blair Ortiz Giraldo (1), Raquel Díaz Conejo (2), José William Cornejo Ochoa (1), Gregorio A. Sierra Del Villar (3)

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es la alteración neuroconductual más frecuente en la consulta pediátrica y su tratamiento comprende la terapia comportamental y el empleo de fármacos. Existe una preocupación latente por el eventual desarrollo del trastorno por el uso de sustancias (TUS) en los pacientes con TDAH tratados con estimulantes. La evidencia médica sugiere un efecto protector con respecto al consumo de sustancias psicoactivas, pero también alerta sobre el potencial abuso por parte de los pacientes y las personas alrededor. En este artículo se revisan sistemáticamente las virtudes y los riesgos de desarrollar TUS en los pacientes con TDAH en tratamiento con estimulantes.

PALABRAS CLAVES: trastorno por uso de sustancias, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, atomoxetina, metilfenidato, estimulantes.(DeCS).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Blair Ortiz, Raquel Díaz y Gregorio Sierra recopilaron y seleccionaron la información bibliográfica, Blair Ortiz organizó la revisión temática y José Cornejo trabajó en el análisis estadístico.

SUMMARY

The attention deficit with hyperactivity disorder is the most frequent disorder in pediatric outpatient services and its treatment involves behavioral therapy and drugs. However, there is concerning about develop substances use disorder once upon treatment with stimulants. Medicine based evidence suggests a preventive effect about psychoactive substance consumption but also warns potential abuse by patients and people around. In this paper, we systematically review worths and risks of SUD in stimulant - treated ADHD patients.

KEY WORDS: Attention deficit - hyperactivity disorder, atomoxetine, methylphenidate, stimulants (MeSH).

(1) Servicio de Neurología infantil. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Colombia

(2) Neuróloga Infantil y pediatra. Comunidad Autónoma de Madrid. España

(3) Pediatra. Residente de Neurología infantil. Universidad de Antioquia.

INTRODUCCIÓN

El TDAH es el problema neuroconductual crónico más común en la infancia (1). Se diagnostica especialmente en edad escolar, debido a los impedimentos que ocasiona en el desempeño académico, relaciones interpersonales, comportamiento y esfera emocional (2).

La quinta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5) lo define como un trastorno caracterizado por 3 síntomas cardinales: 1. Inatención, incluyendo aumento de la distractibilidad y dificultad para mantener la atención; 2. Pobre control de impulsos, con disminución de la autoinhibición; y 3. Hiperactividad motora. En todos los casos estos síntomas llevan a deterioro funcional en al menos dos escenarios (3).

Existen varias estrategias de tratamiento farmacológico y no farmacológico disponibles para el manejo de los pacientes con TDAH. Los estimulantes han recibido especial observación en relación con el trastorno por uso de sustancias (TUS), específicamente de las sustancias psicoactivas.

Epidemiología global y nacional del TDAH

Estudios de prevalencia mundial reportan que alrededor de 5 a 10 % de los niños en edad escolar están afectados por TDAH (4). En un estudio realizado en Sabaneta - Colombia se encontró que la prevalencia del TDAH en población escolar fue del 20,4 %, con un intervalo de confianza IC de 19,6 a 21,1 (5).

Tratamiento del TDAH

El terapeuta debe establecer las metas y el énfasis desde el inicio del tratamiento con base individual (6), en alianza con la familia o los tutores del paciente. Diversas fuentes como Internet, periódicos, comentarios y experiencias de familiares y amigos, pueden generar dudas acerca del tratamiento farmacológico para el TDAH, incluyendo el potencial de abuso y consumo de sustancias psicoactivas. Por ello es fundamental conocer la psicofarmacología y literatura que trata el empleo de estimulantes en pacientes con TDAH.

Estimulantes para el TDAH

Bradley en 1937 describió por primera vez que los pacientes con TDAH que recibían estimulantes tenían control variable de los síntomas disruptivos (7). En su reporte, la administración de benzedrina® (una mezcla de isómeros de anfetamina racémica d- y l-) a niños con hiperactividad y disfunción cerebral mínima les proporcionó disminución de la impulsividad, distractibilidad e inatención. Desde entonces, los estimulantes, como metilfenidato (MTF),

la dextroanfetamina y las sales mixtas de anfetaminas, se consideran ampliamente en el manejo farmacológico del TDAH (8). Los estimulantes mejoran igualmente la atención visual selectiva, la atención sostenida y la visoespacial (9,10).

Farmacocinética de los estimulantes

La vía de administración y el inicio de acción en el sistema nervioso central son factores cruciales en el riesgo de dependencia química a una sustancia. El MTF convencional administrado vía oral se absorbe y elimina lentamente, parámetros con efecto protector que evitan el riesgo de TUS. Los estimulantes no ocasionan efecto euforizante en los pacientes con TDAH (11). Fredericks y Kollins encontraron que sujetos con TDAH prefieren el uso de MTF comparado con placebo, en relación con la eficacia terapéutica funcional y no con TUS (12).

TDAH y trastorno por abuso de sustancias (TAS)

EL DSM 5 define que el consumo de estimulantes (anfetaminas, cocaína u otros) se considera un trastorno cuando provoca malestar o deterioro clínicamente significativo en un período de 12 meses (3). Los trastornos relacionados con el abuso de sustancias abarcan 10 clases de drogas distintas: alcohol, cannabis, cafeína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y estimulantes.

La preocupación acerca del empleo de estimulantes y el potencial de abuso de sustancias viene dada por el hecho que el MTF y las anfetaminas pueden aumentar la concentración de dopamina en el núcleo accumbens y el circuito dopaminérgico, favoreciendo los mecanismos de recompensa en la corteza prefrontal (13). Se teme que la exposición temprana sea el determinante de mayor riesgo de abuso y dependencia a sustancias en la adultez (14).

Según los datos de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (*National Comorbidity Survey Replication*) la prevalencia del TDAH en los adultos es del 4,4 % y el 45 % de ellos tiene antecedentes de abuso o dependencia de alcohol (15). Aunque esta gran encuesta de 3199 individuos no establece en forma definitiva el porcentaje de adultos tratados para TDAH porque la metodología empleada puede favorecer el sesgo de selección de la muestra, los autores establecieron que la mayoría de adultos con TDAH adictos al alcohol no estaban bajo tal tratamiento y demostraron una relación bidireccional clara entre el TDAH y TUS.

A propósito, los resultados de las investigaciones ponen de manifiesto la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento correcto de TDAH durante la infancia, sin retrasarlo hasta la edad adulta, con la finalidad de prevenir, en la medida de lo posible el TUS (16).

El TDAH predice un comienzo más precoz, prolongado y severo de TAS. Lee, et al, en el año 2011 publicaron un metanálisis que incluyó 27 estudios longitudinales sobre la asociación TDAH y TAS de inicio en la adolescencia y adultez (tabla 1). El estudio concluye que el TDAH está intrínsecamente relacionado con un inicio más temprano y consumo prolongado de sustancias adictivas, específicamente, más de 2,5 veces de desarrollar TUS que la población general (17).

El TUS también puede ser promovido por las condiciones psiquiátricas que acompañan el TDAH. Por ejemplo, los pacientes con TDAH con trastorno oposicionista desafiante (TOD) tienen 8,8 veces más riesgo de desarrollar TAS antes de los 18 años con respecto a los individuos con TDAH y sin TOD. Esta comorbilidad del TDAH incrementa la susceptibilidad para el consumo de drogas altamente adictivas como la cocaína y metanfetamina (18).

TDAH, estimulantes y TUS

En la tabla 2 se exponen los estudios más significativos que exploraron la asociación entre el tratamiento con estimulantes y el TUS en pacientes con TDAH. Muchos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación inversa entre estimulantes y TAS (19). Específicamente, los estudios de casos y controles y metanálisis de niños con TDAH tratados con estimulantes seguidos hasta la adolescencia mostraron una reducción de 5,8 veces el riesgo de desarrollar TAS comparados con aquellos que no recibieron este tratamiento. Este efecto protector se reduce cuando el individuo alcanza la etapa adulta, fenómeno explicado posiblemente por cambios en la vigilancia parental, disminución de la adherencia al tratamiento farmacológico, pobre transición al sistema de salud del adulto, baja introspección, inasistencia al seguimiento médico, psicológico y ocupacional.

DISCUSIÓN

La evidencia y experiencia clínica señalan que los estimulantes son el tratamiento farmacológico más eficaz para el control de los síntomas del TDAH. El TDAH y el TUS son dos entidades que coexisten frecuentemente. La revisión

de los estudios citados en este artículo indica que el riesgo de TUS y TAS parece disminuir cuando los pacientes con TDAH reciben estimulantes. Ningún estudio encontró que los pacientes con TDAH que recibían estimulantes tuvieran más riesgo de TUS que los individuos con TDAH sin este tratamiento.

Lambert y Hartsough encontraron en su estudio que los pacientes con TDAH consumían más tabaco y cocaína al comparar con individuos sin TDAH. No encontraron diferencias en el consumo de alcohol, marihuana y estimulantes entre los pacientes con TDAH tratados con estimulantes en la niñez y los no tratados. Resaltan que los pacientes con TDAH tratados con estimulantes en la niñez pueden tener menor posibilidad de consumo y dependencia de tabaco en la adultez.

Como con muchos trastornos psiquiátricos, las condiciones comórbidas del TDAH son prominentes y pueden llevar a una elevada morbilidad, desadaptación y mortalidad, si no se atienden. Con frecuencia es necesario emplear varias modalidades terapéuticas para tratar la condición de base y su comorbilidad para lograr una respuesta efectiva (20).

Está documentado ampliamente por Paternite y Annabeth (18) que los pacientes con TDAH y trastorno de conducta o afectivo bipolar tienen el riesgo más alto de TUS. Los pacientes con TDAH sin comorbilidad parecen tener un riesgo intermedio para TUS. Esta tendencia a que un individuo con TDAH desarrolle TUS parece tener inicio en adultos jóvenes y estudiantes universitarios.

Hay varias conclusiones prácticas que pueden aplicarse al seguimiento médico de los pacientes con TDAH. El grupo de pacientes con TDAH y TUS requieren una intervención multimodal que incorpore programas de salud mental y tratamiento de adicciones. Es necesario considerar en el manejo farmacológico de estos pacientes el potencial de abuso, las interacciones medicamentosas y la adherencia. En aquellos pacientes con TDAH y TUS o que tienen alto riesgo de desarrollar TUS, conviene considerar otras medidas terapéuticas, como la terapia comportamental y los medicamentos no estimulantes (21). Las instituciones prestadoras de servicios de salud deberían desarrollar y evaluar estrategias de prevención de consumo y tratamiento integral en los pacientes con TDAH y TUS.

En conclusión, en este artículo de revisión se hizo una búsqueda de la literatura acerca del potencial de desarrollar TUS en pacientes con TDAH tratados con estimulantes y no se observó que este tratamiento adecuadamente empleado confriera abuso, ni conductas de mal uso, ni diversión. Los medicamentos no estimulantes y medidas no farmacológicas deben considerarse en el seguimiento médico de los pacientes con TDAH, siendo los estimulantes una alternativa terapéutica viable (22).

Tabla 1. Abuso y dependencia de sustancias en individuos con TDAH.

Abuso de sustancia	Probabilidad de dependencia
Nicotina	3 veces (OR: 2,82, P<0,01)
Alcohol	2 veces (OR: 1,74,P<0,01)
Cannabis	1,5 veces (OR:1,58, P=0,03)
Cocaína	2 veces (OR:2,05, P<0,01)

Tabla 2. Riesgo de abuso de sustancias por tratamiento con estimulantes

Autor y año de publicación	Población	Diseño	Resultados y conclusiones
Loney J, Klahn M, Koster T, Conboy J, 1982 (23).	Estudio descriptivo de 206 pacientes con TDAH, sin controles.	Los pacientes se siguieron por 12 años. Se incluyeron pacientes con TDAH y TAS. El 50 % de los pacientes con TDAH recibieron tratamiento y el resto no lo hizo. Edad de inicio del seguimiento 21 años.	Los estimulantes redujeron ostensiblemente el abuso de marihuana y los que no fueron tratados tuvieron inicio más temprano de uso de alcohol y tabaquismo.
Lambert NM, Hartsough CS, 1998 (24).	Estudio longitudinal de 343 controles y 307 pacientes con TDAH.	Las condiciones basales al inicio del estudio fueron similares para el grupo de pacientes con TDAH y controles. El seguimiento se inició en la adultez y duró 10 años. 53,4 % de los pacientes con TDAH recibieron estimulantes. Se incluyeron pacientes que tenían TUS de alcohol, marihuana, cocaína y estimulantes.	46 % de los participantes con TDAH reportaron fumar diariamente cuando tenían 17 años de edad versus 24 % los controles. Cuando llegó la adultez, 35 % de los individuos con TDAH fumaban diariamente versus 16 % de los controles, 40 % de los individuos con TDAH tenían dependencia al tabaco versus 19 % los controles y 21 % de los participantes con TDAH tenían dependencia a cocaína versus 10 % los controles. No se encontraron diferencias en el consumo de alcohol, marihuana y estimulantes entre los participantes con TDAH y controles. El porcentaje de TUS fue similar entre los pacientes con TDAH tratados con estimulantes y los que no recibieron este tratamiento.
Paternite CE, Loney J, Salisbury H, Whaley MA, 1999 (25).	Estudio sin controles sanos, 219 pacientes con TDAH.	La edad promedio de inicio del seguimiento fue 22 años. La duración del estudio fue 15 años. 83 % de los pacientes con TDAH recibieron MTF y 16,8 % no lo recibieron. Se incluyeron pacientes con TUS de alcohol y psicoactivos.	El TDAH en la niñez se asoció con 10 % de los desenlaces del adulto: rasgos esquizotípicos, desadaptación y desempleo. La agresión en la niñez se asoció con 38 % de desenlaces de adultos: depresión mayor, TUS y trastorno de personalidad antisocial. El 27 % de los pacientes con TUS de alcohol y el 17 % con TUS de psicoactivos fueron medicados para TDAH. 34 % de los adultos tratados con MTF desde la niñez tuvieron menos TUS, efecto que permaneció aún luego de suspender el tratamiento. Los pacientes con TDAH que respondieron al tratamiento con estimulantes tuvieron menos TUS. Los pacientes no medicados consumieron más drogas y presentaron con mayor frecuencia trastornos relacionados con drogas.
Wilens T, 2004 (26).	Estudio con 311 controles sanos y 190 pacientes con TDAH.	Se inició el seguimiento a los 15,5 años, continuándolo por 4 a 5 años. 76,3 % de los pacientes con TDAH recibieron tratamiento y 23,6 % no lo hizo. Se incluyeron pacientes con TUS de alcohol y drogas psicoactivas.	La marihuana fue la droga de abuso más común. Los pacientes medicados tuvieron riesgo similar de abuso de sustancias comparados con los controles sanos.
Annabeth P Groenman, et al. 2013 (18).	Estudio de casos y controles, prospectivo, longitudinal, multicéntrico europeo de 599 pacientes con TDAH con edades entre los 5-17 años; comparados con pacientes sanos entre 2003-2006.	Al inicio del estudio se estableció la prevalencia de TDAH, TOD y trastorno disocial de la conducta. El TUS, dependencia a nicotina y tratamiento con estimulantes fue evaluado retrospectivamente luego de un seguimiento promedio de 4,4 años, a una edad promedio de 16,4 años. Se examinaron los efectos del tratamiento con estimulantes, el riesgo de desarrollar TUS y dependencia a nicotina.	El tratamiento con estimulantes se relacionó con menor riesgo de TUS versus no brindarlo. La diferencia permaneció incluso después de controlar para trastorno de conducta y TOD (RR= 1,91, CI 95 % 1,10-3,36) pero no tuvo impacto en el desarrollo de dependencia a nicotina (RR= 1,12, CI 95 % 0,45-2,96). El grupo que recibió tratamiento con estimulantes tuvo menos TUS, efecto que disminuyó con el paso del tiempo y desapareció alrededor de los 18 años.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

Financiación

El desarrollo del artículo no contó con recursos de entidades nacionales ni internacionales.

REFERENCIAS

- Barbaresi WJ, Katusic SK, Colli. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156: 217-224.
- Raishevich N, Jensen PS. Attention deficit/hyperactivity disorder. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JS, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18TH edition. Philadelphia: Saunders Elsevier Press; 2007. P 146-150.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, 2013; 59-61.
- Loney J, Milich M. Hyperactivity, inattention and aggression in clinical practice. In Wolraich M, Routh DK, eds. *Advances in Behavioral and Developmental Pediatrics*. Greenwich, CT: Jessica Kingsley Pub; 1982. P. 113-147.
- Cornejo W, Osío O, Sánchez Y, Carrizosa J, Sánchez G, Grisales H, et al; Prevalencia del trastorno por déficit de atención-hiperactividad en niños y adolescentes colombianos. *Rev Neurol* 2005; 40:716-22.
- Bastidas M, Posada A, Ramirez H. Crecimiento y desarrollo del niño escolar. En: Posada A, Gómez JF, Ramírez H. 5ª Edición. *El niño sano*. Medellín, Colombia: Editorial. Médica Panamericana. 2005. P 151-160.
- Bradley C. Behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937; 94: 577-585.
- Patrick KS, Straughn AB, Perkins JS, González MA. Evolution of stimulants to treat ADHD: transdermal methylphenidate. *Human Psychopharmacology* 2009; 24: 1-17.
- Durukan I, Turbay T, Congologlu A. The effects of methylphenidate on various components of visual attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2008; 19 (4): 358-364.
- Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(8): 989-1002.
- Chait LD. Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in humans. *Behav Pharmacol*. 1994. 5:281-288.
- Fredericks EM1, Kollins SH. Assessing methylphenidate preference in ADHD patients using a choice procedure. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 175(4):391-8.
- Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 2002; 36: 229-240.
- Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J subst Abuse*. 1997; 9: 103-110.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(4): 716-723.
- Biederman J. Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2003; (64 Suppl 11): 3-8.
- Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2011 Apr; 31(3):328-41.
- Annabeth P. Groenman, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk developing substance disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2013. 203(2): 112-119.
- Harstad E, Levy Sharon. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Abuse. *Pediatrics* 2014;134: e293.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity. *Pediatr Clin North Am*. 1999; 46(5): 915-27.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 Jan; 9(1): 77-97.
- Kollins SH. ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. *J Atten Disord*. 2008 Sep; 12(2): 115-25.
- Loney J, Klahn M, Kosier T, Conboy J. Hyperactive boys and their brothers at 21: predictors of aggressive and antisocial outcomes. In: Van Dused KT, Mednick SA. *Prospective Studies of Crime and Delinquency*. Hingham, MA: Kluwer/Nijhoff; 1982. P. 181-207.
- Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil*. 1998; 31: 533-544.
- Paternite CE, Loney J, Salisbury H, Whaley MA. Childhood inattention-overactivity, aggression, and stimulant medication history as predictors of young adult outcomes. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999; 9(3): 169-84.
- Wilens T. Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders—the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am*. 2004; 27(2): 283-301.