

Metilfenidato: Propiedades, aplicaciones y controversias

Methylphenidate: Properties, Applications and Controversies

Juan Pablo Quintanilla Calvi


Universidad de Valencia, Valencia, España

 <https://orcid.org/0000-0002-9069-0388>

Correo electrónico: juanpquintanillac@gmail.com

Guillermo Saúl Escobar Cornejo

Universidad Católica de Santa María, Arequipa, Perú

 <https://orcid.org/0000-0001-5936-3023>

Correspondencia: gescobar@ucsm.edu.pe

Resumen

El metilfenidato es un fármaco de primera línea para el tratamiento del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), aunque su uso no ese limita a este. Se comercializa desde 1954, habiéndose generado gran cantidad de conocimiento acerca de su funcionamiento y efectividad, así como también controversias acerca de su uso. Se presenta una revisión que incluye todos los aspectos que deben ser conocidos por los profesionales que trabajan con pacientes medicados con este fármaco. Abarcamos los mecanismos de acción, farmacodinámica, indicaciones y efectos secundarios, así como las interacciones que puede tener con otros fármacos y el uso que se le da al medicamento fuera del sistema de salud (como mejorador de la cognición). También se revisa la efectividad de este medicamento en el tratamiento del TDAH y las controversias y malentendidos que han ido surgiendo respecto a su utilización en pacientes pediátricos. Así mismo, se dedica un breve apartado a la interacción de este fármaco con el sistema de recompensa del cerebro, y la posibilidad de generar dependencias al compuesto.

Palabras clave: Metilfenidato, TDAH, estimulantes, recompensa, controversias.

Abstract

Methylphenidate is a first-line drug for the treatment of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD), although its use is not limited to this disorder. The drug has been commercialized since 1954, and a huge body of knowledge has been generated about its functioning and effectiveness, although many controversies have also emerged. Here we present a review that includes all information that should be well known by professionals working with patients taking methylphenidate. The article also includes mechanisms of action, pharmacodynamics, indications and adverse effects, possible interactions with other drugs, and the use of methylphenidate outside of the health system (as a cognitive enhancer). We also review the effectiveness of the drug in the treatment of ADHD and the controversies and misunderstandings that have emerged about its use for pediatric patients. Likewise, a brief section is dedicated to the interaction of this drug with the brain reward system, and the possibility of generating an addiction to methylphenidate.

Keywords: Methylphenidate, ADHD, stimulants, reward, controversies.

Introducción

Pocos fármacos han generado tanta controversia como el metilfenidato. Este compuesto estimulante, sintetizado por primera vez en 1944 y comercializado desde 1954 (Paolo Busardò et al., 2016), es actualmente una de las primeras líneas de intervención para el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) (Rabito-Alcón & Correas-Laufer, 2014). Además de su indicación primaria, se utiliza para el tratamiento de otros trastornos (Wenthur, 2016) e incluso como potenciador cognitivo al margen del sistema de salud (Fond et al., 2015). Después de tratar brevemente la fisiopatología del TDAH, se realizará una revisión del metilfenidato, abarcando su mecanismo de acción, farmacocinética, indicaciones y efectos secundarios, así como también una explicación crítica de las controversias planteadas a partir de su

prescripción para usos médicos y también de su uso como mejorador cognitivo y su potencial adictivo.

Fisiopatología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

A partir de la teoría que sostiene que los síntomas del TDAH son causados por anomalías de la neurotransmisión de catecolaminas en el cortex prefrontal (Arnsten, 2006), se plantean dos posibles situaciones que explicarían la fisiopatología del trastorno desde la regulación del arousal: una por exceso y la otra por defecto. El arousal implica el tipo de actividad que presenta el sistema reticular activador ascendente del tronco cerebral, el sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo, y se relaciona con la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina, norepinefrina, dopamina y serotonina en la corteza prefrontal (Rastmanesh, 2010), los cuales tendrán diferentes funciones.

Cuando un cuadro de TDAH se debe a un déficit de arousal, se entiende que habría una deficiente neurotransmisión tónica de monoaminas, específicamente dopamina y norepinefrina, para lo que se administran estimulantes para incrementar el tóno de estos neurotransmisores en la corteza prefrontal (Rastmanesh, 2010). Por otro lado, cuando el TDAH se debe a un exceso de arousal, este implicaría una excesiva neurotransmisión de dopamina y norepinefrina en la corteza prefrontal, que sobreexcita los receptores dopaminérgicos y noradrenérgicos de la región, por lo que se administran estimulantes para desensibilizar estos receptores (Stahl & Stahl, 2013). Es decir, que la misma intervención con estimulantes mejoraría la sintomatología en ambos casos, aunque esta tenga mecanismos causantes opuestos (exceso o defecto de arousal).

Los receptores de dopamina D-1 y los receptores alfa-2 adrenérgicos de las neuronas piramidales cumplen una función relevante en el procesamiento de la información en la corteza prefrontal (Arnsten, 2006), donde los receptores D-1 se encargan de reducir el “ruido” de las señales neuronales, —es decir, permitirían que las personas puedan identificar estímulos relevantes de otros que no son—, mientras que los receptores alfa-2 adrenérgicos se encargan de la amplificación de la señal y la saliencia de los estímulos a atender. La falta o el exceso de estimulación de estos receptores en la corteza prefrontal hace que las personas no pueden atender selectivamente, así como que no puedan sostener la atención por un tiempo determinado (Stahl

& Stahl, 2013), produciendo los síntomas atencionales del TDAH. Dependiendo de la región prefrontal afectada, tendrán lugar diferentes síntomas relacionados a este trastorno, a los cuales volveremos más adelante.

Mecanismo de acción

Dado que el TDAH (pero también otros trastornos) tienen un fuerte componente de desregulación catecolinérgica prefrontal, los fármacos idóneos para estas condiciones deben estabilizar la neurotransmisión en estas estructuras. Los estimulantes, incluyendo el metilfenidato, incrementan la presencia de neurotransmisores mediante la inhibición de los transportadores, que son las estructuras encargadas de transportar a los neurotransmisores para ser reciclados o degradados después de haber ejercido su efecto. Sin embargo, algunos estimulantes lo hacen de forma fásica, lo que causa incrementos rápidos y frecuentes de neurotransmisores que están relacionados con el sistema de recompensa, euforia y abuso. Por otro lado, están los estímulos de liberación tónica, es decir, lenta y sostenida, asociados con los efectos terapéuticos de los estimulantes para el TDAH, tales como el metilfenidato (Stahl & Stahl, 2013).

Los efectos terapéuticos del metilfenidato ocurren a través de un conjunto de mecanismos entre los que resaltan la inhibición del transportador de dopamina (DAT) y del transportador de norepinefrina (NET), llevando al incremento

de estos neurotransmisores en los espacios sinápticos, sobre todo en la corteza prefrontal (Briars & Todd, 2016). Se ha descrito que la afinidad de este fármaco por el transportador de dopamina se da en mayor medida que por el de noradrenalina (Papaseit et al., 2013).

Es importante mencionar que, además de dopamina, el DAT también transporta norepinefrina, ya que tienen una composición química similar, debido a que en algunas neuronas la dopamina es transformada en norepinefrina por la enzima dopamina beta-hidroxilasa (Stahl & Stahl, 2013).

Otros mecanismos de acción reportados incluyen el agonismo del receptor 1A de serotonina (5HT_{1A}), redistribución del transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT₂), y la activación de receptores adrenérgicos (Faraone, 2018). Estos mecanismos moleculares conllevan al aumento de dopamina y norepinefrina en áreas corticales, y en el caso de la dopamina también en el estriado (Rubia et al., 2011).

Si bien la mayoría de las formulaciones de este compuesto lo contienen en su forma racémica, se cree que el enantiómero D (dexmetilfenidato) podría ser más efectivo que el enantiómero L (Bartl et al., 2017). Asimismo, estudios con Tomografía por Emisión de Positrones han demostrado que el enantiómero D es el responsable de los efectos farmacológicos y también adversos del medicamento (Freese et al., 2012).

Farmacocinética

El metilfenidato administrado por vía oral se absorbe rápidamente, teniendo una biodisponibilidad variable, así como un tiempo variable para alcanzar la concentración máxima, el cual depende de la preparación farmacéutica (Papaseit et al., 2013). Además de las diferentes formulaciones de liberación extendida, que pueden funcionar con diversos mecanismos, la farmacocinética del metilfenidato tendrá variaciones si se administra en su forma racémica (que es más común) o como d-metilfenidato (Patrick & Straughn, 2016).

En las formulaciones de liberación inmediata, el medicamento se absorbe casi completamente, alcanzando un pico plasmático de 1 a 3 horas de su administración (Challman & Lipsky, 2000). La absorción se puede ver acelerada si se administra el medicamento junto con comidas, efecto que no se observa significativamente en formulaciones de liberación prolongada (Sallee et al., 2017). La biodisponibilidad es del 30% aproximadamente (Freese et al., 2012). La vida media del medicamento es de solo 1.5 a 2.5 hs, lo que puede explicarse, en parte, por su baja unión a proteínas plasmáticas (Challman & Lipsky, 2000), aunque esto es bastante variable entre diferentes sujetos. El metilfenidato es metabolizado a ácido ritalínico por enzimas hepáticas, para luego ser excretado por vía renal casi en su totalidad (Freese et al., 2012).

Es importante tener en cuenta que la farmacocinética del metilfenidato

administrado mediante parches (vía transdérmica) puede ser diferente en algunos aspectos respecto al administrado por vía oral. Esta vía podría ser preferida por minimizar el metabolismo de primer paso, evitar la irritación en el estómago, evitar picos plasmáticos y tener una absorción más estable en el tiempo, entre otras (Findling & Dinh, 2014).

Indicaciones y posología

La dosis requerida para lograr un efecto terapéutico puede ser bastante variable. En el caso del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad pediátrico, la dosis recomendada comprende el rango de 0.5 a 2 miligramos por cada kilogramo de peso al día, llegando hasta un máximo de 60mg/día (Papaseit et al., 2013). En el caso de TDAH en adultos, la dosis máxima varía entre 80 y 180mg/día, aunque la dosis de comienzo es de 10mg/día (Kolar et al., 2008). Hay que tener en cuenta que la dosis a utilizar y los regímenes de administración pueden variar según diferentes autores y guías, quedando finalmente a criterio del médico tratante.

Es importante mencionar que la dosis afecta el perfil terapéutico y de abuso. En el caso del metilfenidato, una dosis baja optimiza la cantidad y duración de la ocupación de NET y DAT para su uso terapéutico, logrando que la ocupación del NET en la corteza prefrontal sea suficientemente duradera para aumentar la señal tónica de norepinefrina y estimular los recortores alfa 2 adrenérgicos. Por

otro lado, la ocupación del DAT sería la suficiente para aumentar la señal tónica de dopamina y estimular los receptores D₁ sin incrementar la señal fásica en los receptores D₂ en el núcleo accumbens (Stahl & Stahl, 2013), estructura relacionada al placer y las adicciones.

Este fármaco está disponible en cápsulas y tabletas para su administración por vía oral, además de contar con presentaciones en parches para su absorción transcutánea. En cuanto a la administración oral, se puede encontrar el medicamento de liberación inmediata y liberación prolongada. El primero alcanza su concentración máxima en el plasma a las 1-2 hs de la administración, teniendo una vida media de 2-3 hs, requiriendo múltiples administraciones al día (Freese et al., 2012). Las presentaciones de liberación prolongada pueden ser de dos tipos: OROS (*osmotic release oral system*) Y SODAS (*spheroidal oral drug absorption system*).

Afortunadamente, el metilfenidato cuenta con varias presentaciones que varían en cuanto al porcentaje de fármaco de liberación inmediata vs liberación prolongada, lo cual permite ajustar mejor el medicamento a las características de cada paciente (Mardomingo-Sanz, 2012). Por otro lado, si bien este fármaco es utilizado ampliamente en el tratamiento del TDAH, no hay que olvidar que también es indicado para el tratamiento de otros trastornos, los cuales incluyen narcolepsia, algunos cuadros depresivos, y somnolencia o fatiga excesiva (Stahl & Stahl, 2013).

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Se han asociado diversos efectos adversos al consumo de metilfenidato, entre los que se encuentran los siguientes: problemas cardiovasculares (arritmias, hipertensión), retardo del crecimiento, cefaleas, insomnio, brotes psicóticos (aunque son muy raros, e incluso hay quienes sostienen que estos síntomas no ocurren como efecto del medicamento, sino como parte del cuadro clínico que se pretende tratar (Man et al., 2016), molestias abdominales y disminución del apetito (Saiz Fernández, 2018).

El riesgo de problemas vasculares es mayor al inicio del tratamiento, aunque en general la probabilidad de estos efectos secundarios es muy baja (Shin et al., 2016). De cualquier forma, es necesario tenerlos en cuenta en casos en que los pacientes ya tienen un problema cardíaco.

En cuanto a la posibilidad de empeorar cuadros epilépticos o generar convulsiones, un estudio encontró que el metilfenidato no empeoraba la progresión de la enfermedad en sujetos con epilepsia, aunque sí podría ser beneficioso para mejorar los síntomas cognitivos de esta enfermedad (Adams et al., 2017). Otra revisión (Ravi & Ickowicz, 2016) concluyó que es justificado utilizar este fármaco en niños con epilepsia estable, dado que en casi todos los casos no produce un aumento de crisis convulsivas.

Las cefaleas, insomnio y malestar abdominal —que son efectos secundarios más frecuentes—, se explican por las

características estimulantes y simpaticomiméticas del fármaco, por lo que en caso ocurran es necesario ajustar la dosis o el régimen de tratamiento (García & Durán, 2005).

Las interacciones medicamentosas no son comunes en los fármacos estimulantes, aunque estas interacciones sí son significativas en las anfetaminas (Briars & Todd, 2016). El metilfenidato puede interactuar negativamente con inhibidores de la monoamino oxidasa (Israel, 2015), agentes vasopresores (por el riesgo de hipertensión), y algunos antiépilépticos y anticoagulantes cumarínicos (Zagnoni & Albano, 2002). Los efectos sobre estos dos últimos tipos de fármacos son producidos por la inhibición que ejerce el metilfenidato sobre el metabolismo de estos fármacos. Por estos motivos es que, en el caso que un paciente tuviera que recibir alguna medicación de este tipo, se deberá ajustar las dosis y el régimen de tratamiento para evitar posibles complicaciones.

Efectividad para el tratamiento de TDAH

Es ampliamente aceptado que el TDAH es originado por una desregulación de diferentes estructuras, predominantemente en la corteza prefrontal. Se han identificado 3 síndromes prefrontales que estarían ligados a este trastorno, siendo los siguientes: 1) el síndrome medial, que conllevaría a desmotivación, apatía y problemas atencionales; 2) el síndrome dorsolateral, asociado a rigidez cognitiva, dificultad para solucionar problemas y problemas de memoria de trabajo; y 3) el síndrome orbitofrontal, que

se reflejaría en desinhibición, desorganización y desregulación emocional (Mejía et al., 2013).

La desregulación de estas estructuras, que dará lugar a los síntomas descritos, ocurre por una desorganización de la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica, lo que produce un procesamiento de la información ineficiente (Stahl & Stahl, 2013). Los mecanismos de acción del metilfenidato, descritos anteriormente, parecen ser capaces de corregir estos desbalances, lo que es reflejado en estudios clínicos que han sido recopilados en diferentes metaanálisis que corroboran la efectividad del fármaco en el TDAH.

Un importante meta-análisis (Cortese et al., 2018) concluyó que el metilfenidato era el tratamiento más efectivo para el TDAH en niños y adolescentes, mientras que en adultos el tratamiento con anfetaminas podría ser más efectivo. Sin embargo, esto no significa que el metilfenidato no sea efectivo en el TDAH adulto. Epstein et al. (2014) concluyeron tras la revisión de diferentes estudios que este fármaco es efectivo para el control de los síntomas de hiperactividad, impulsividad e inatención en adultos, además de mejorar la condición clínica en general. Por otro lado, Storebø et al. (2015) concluyeron que, en niños, el metilfenidato mejora los síntomas de TDAH reportados por los profesores, así como la conducta en general reportada por los profesores y la calidad de vida en general según el reporte de los padres. En cuanto al tratamiento de adolescentes, Chan et al. (2016), concluyeron que el metilfenidato es efectivo en esta población,

aunque también fueron efectivos otros fármacos como atomoxetina, anfetaminas y guanfacina; en todos los casos salvo la atomoxetina, estos autores sostienen que la evidencia apunta a usar formulaciones de liberación prolongada.

Kortekaas-Rijlaarsdam et al. (2019), en un metaanálisis, indagaron la efectividad del metilfenidato sobre el rendimiento académico en niños con TDAH, el cual es uno de los elementos ampliamente afectado en este trastorno. Lo que encontraron fue que este fármaco mejoraba algunas de las áreas evaluadas, como matemáticas y velocidad de lectura, aunque la mejora del rendimiento académico no era tan elevada como la eficacia del metilfenidato para controlar los otros síntomas del trastorno. Es importante tener esto en cuenta, ya que podría interpretarse que el fármaco es ineficaz mientras no afecte positivamente el rendimiento académico y deje de administrarse por tal motivo, aunque controle los síntomas adecuadamente.

Rezaei et al. (2016) encontraron que el metilfenidato era superior a la atomoxetina, un fármaco también utilizado en el tratamiento del TDAH, pero solo cuando era administrado en presentaciones de liberación prolongada. Sin embargo, Holmskov et al. (2017) sostienen que, el metilfenidato de liberación inmediata también es efectivo a largo plazo en el tratamiento de niños.

Tras revisar estos estudios, en su mayoría cuidadosos metaanálisis, queda claro que el metilfenidato es un fármaco efectivo en el tratamiento del TDAH, aunque cabe resaltar también que hay otros fármacos efectivos, y

que algunas presentaciones del metilfenidato podrían resultar mejores que otras (los de liberación prolongada, por ejemplo).

Usos no médicos

Además de su uso para el tratamiento del TDAH, narcolepsia, y otros trastornos, el metilfenidato es utilizado al margen de los propósitos para los que ha sido aprobado. Particularmente llama a la atención el uso de este fármaco para mejorar el rendimiento cognitivo, sobre todo entre estudiantes universitarios. Los principales motivos para el uso de metilfenidato en esta población se dirigen a mejorar el rendimiento académico, y para fines recreativos (Pereira et al., 2018). También existen casos en los que el metilfenidato es utilizado como droga de abuso, llegando a producir adicción, tema que se trata en el apartado siguiente. Por estos motivos, es importante que quienes prescriben este fármaco estén atentos a posibles situaciones de uso indebido del medicamento e informen a sus pacientes sobre los posibles usos indebidos que se le puede dar (Freese et al., 2012).

Metilfenidato y sistema de refuerzo: dependencias

El metilfenidato y la cocaína tienen una estructura y mecanismos de acción similares, por lo que no sorprendería que el medicamento pudiera causar dependencia (Kim et al., 2009). Asimismo, las anfetaminas también tienen un mecanismo de acción y efectos muy parecidos a los del metilfenidato, al punto de ser también utilizados en el tratamiento del TDAH (Faraone, 2018). El parecido con estas sustancias que son

conocidas drogas de abuso lleva al cuestionamiento de si, el metilfenidato, tiene propiedades adictivas, o al menos algo relacionado al sistema de recompensa del cerebro. Se conoce que el fármaco tiene potencial para ser abusado, llegando a ser autoadministrado por vía esnifada.

Al momento de hacer esta revisión, no se encontró estudios clínicos o de prevalencia que permitan comprender mejor estos cuadros de adicciones. Sin embargo, en lo que respecta a la generación de dependencias al metilfenidato en pacientes tratados con este fármaco, estudios indican que si los pacientes cumplen con las dosis prescritas no hay riesgos para caer en un cuadro adictivo (Pereira et al., 2018).

Por otro lado, dado que el fármaco interviene en el funcionamiento de la vía de recompensa en el cerebro (Floren et al., 2020), además de analizar el fenómeno del abuso de esta sustancia, se podría considerar que este fármaco podría ser utilizado en el tratamiento de adicciones a otras sustancias (como la cocaína), aunque no se han tenido resultados positivos (Dürsteler et al., 2015).

No hay que dejar de lado que, de acuerdo a la fisiología de la síntesis del receptor y los fenómenos farmacodinámicos, los neurotransmisores y otras sustancias como las que inhiben la función del transportador (antagonistas), las cuales producen señales químicas mediadas por enzimas que ordenan al ADN de la neurona que aumente el número de transportadores de la membrana, modificando la presencia de los neurotransmisores e

indirectamente el número de receptores postsinápticos de neuronas cercanas (Zahniser & Sorkin, 2004).

De acuerdo con esto, se reduciría la presencia de dopamina y noradrenalina en abstinencia del fármaco en un cerebro con regulación a la alta de transportadores de dopamina debido al consumo excesivo de metilfenidato u otros estimulantes (*craving*), lo cual se traduce comportamentalmente en la búsqueda y administración de la droga (recaída) para inhibir los transportadores y permitir que la dopamina alcance los receptores postsinápticos de las neuronas cercanas y restablecer la correcta neurotransmisión dopaminérgica (Stahl & Stahl, 2013).

Finalmente, si estos cambios de expresión genética en la neurona llevan a cambios de conexiones sinápticas en vías complejas de neurotransmisores, las funciones que estas vías llevan a cabo también se verán afectadas y con ellas el comportamiento, lo que podría causar efectos permanentes (Nestler, 2004).

Controversias

En los últimos años ha existido controversias acerca de si es necesario realmente medicar a los niños diagnosticados con TDAH, e incluso se ha llegado a dudar de la existencia real del trastorno. De acuerdo con Quinn y Lynch (2016), algunos han sostenido que el TDAH no es más que un ejemplo de la medicación de una conducta que puede resultar molesta, llegando a decir que el trastorno es un fraude. En esa línea, no es poco común encontrar

artículos en la web, o incluso profesionales de la salud mental que sostienen que el TDAH es una “invención” de empresas farmacéuticas para vender sus productos.

Ciertamente, parece ser que el diagnóstico de TDAH no es realizado correctamente en muchos casos, llevando a un uso desmedido del fármaco. Un caso que llama a la atención es el de Chile, donde el 10% de los niños tiene este diagnóstico (Barra et al., 2013). De cualquier forma, hay que diferenciar bien entre el caso de que haya diagnósticos mal hechos de un trastorno real, y, por otro lado, que todo lo que se sabe actualmente del trastorno sea parte de un fraude.

Existe una gran cantidad de publicaciones científicas que dan validez al trastorno y diagnóstico del TDAH, que incluyen estudios acerca de genes alterados en el trastorno, ver el estudio de Faraone y Larsson (2019) para una revisión, generación de modelos animales que comparten elementos de la patología, ver el trabajo de Russell (2011) para profundizar, e incluso posibles marcadores biológicos (Uddin et al., 2017). De acuerdo con Quinn y Lynch (2016), el debate acerca de la existencia real del trastorno se puede dar por concluido, dado que la evidencia es suficiente para demostrar que se trata de un trastorno real.

Otras controversias tienen como origen el hecho de que el metilfenidato es una sustancia muy parecida a las anfetaminas, conocidas drogas de abuso. Algunos padres se oponen a que sus hijos sean medicados con “anfetaminas”, quizás por lo mal que suena y también por preocupación sobre los

efectos secundarios que tenga la sustancia a largo plazo. La información acerca de los efectos secundarios a largo plazo de la administración de estimulantes es limitada (Pereira et al., 2018), sin embargo, algunos estudios apuntan a que no habría efectos adversos significativos (Volkow, 2012).

Como ocurre con cualquier otro medicamento, siempre habrá posibles efectos adversos, ya sean menores o más importantes, en el corto o largo plazo. Por este motivo, es importante hacer un buen diagnóstico, valorar bien los efectos positivos y negativos que podrá tener el fármaco en cada paciente, y que los pacientes cumplan las indicaciones de sus médicos tratantes.

Conclusión

El metilfenidato es un fármaco que está en el mercado desde 1954, y es la primera línea de tratamiento para el TDAH. Actúa inhibiendo la recaptación de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina, regulando de esta manera el funcionamiento de la corteza prefrontal en el TDAH. Sin embargo, el fármaco es también utilizado para el tratamiento de otros cuadros, como narcolepsia, fatiga y somnolencia excesiva, algunos cuadros depresivos como agente potenciador, y fuera del sistema de salud como potenciador cognitivo. El metilfenidato ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del TDAH pediátrico

y adulto. Existen formulaciones de liberación inmediata y prolongada, y parece ser que esta última permite un mejor control de la sintomatología. Algunos efectos secundarios incluyen malestares abdominales, insomnio, disminución del apetito, problemas cardiovasculares, y muy rara vez, desencadenamiento de un brote psicótico. Si bien se sabe que tiene un potencial adictivo, falta investigar más en esta área. En las últimas décadas han surgido algunas controversias sobre el uso de este fármaco, así como del TDAH. Este trastorno es una entidad real, lo que ha sido demostrado de diferentes maneras y en varios niveles de investigación, y el uso de metilfenidato para su tratamiento debe realizarse cuidando que se haya hecho un buen diagnóstico y analizando siempre los beneficios y perjuicios a los que su administración podría conllevar.

Financiamiento

La presente investigación fue autofinanciada.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés. Parte de este artículo fue presentado por J. P. Q. como Trabajo de Fin de Máster en el programa de Máster Propio de Psicofarmacología de la Universidad de Valencia, España.

Referencias

- Adams, J., Alipio-Jocson, V., Inoyama, K., Bartlett, V., Sandhu, S., Oso, J., Barry, J. J., Loring, D. W., & Meador, K. (2017). Methylphenidate, cognition, and epilepsy: A double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Neurology*, 88(5), 470-476.
- Arnsten, A. F. (2006). Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31(11), 2376-2383.
- Bartl, J., Palazzesi, F., Parrinello, M., Hommers, L., Riederer, P., Walitza, S., & Grünblatt, E. (2017). The impact of methylphenidate and its enantiomers on dopamine synthesis and metabolism in vitro. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 79, 281-288.
- Barra, F. E. de la, Vicente, B., Saldivia, S., & Melipillan, R. (2013). Epidemiology of ADHD in Chilean children and adolescents. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 5(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0090-6>
- Briars, L., & Todd, T. (2016). A review of pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 21(3), 192-206.
- Challman, T. D., & Lipsky, J. J. (2000). Methylphenidate: Its pharmacology and uses. *Mayo Clinic Proceedings*, 75(7), 711-721.
- Chan, E., Fogler, J. M., & Hammerness, P. G. (2016). Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents: A systematic review. *Jama*, 315(18), 1997-2008.
- Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., Atkinson, L. Z., Tessari, L., Banaschewski, T., & Coghill, D. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 5(9), 727-738.
- Dürsteler, K. M., Berger, E.-M., Strasser, J., Caflisch, C., Mutschler, J., Herdener, M., & Vogel, M. (2015). Clinical potential of methylphenidate in the treatment of cocaine addiction: A review of the current evidence. *Substance abuse and rehabilitation*, 6, 61-74. <https://doi.org/10.2147/SAR.S50807>

- Epstein, T., Patsopoulos, N. A., & Weiser, M. (2014). Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005041.pub2>
- Faraone, S. V. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 255-270.
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562-575.
- Findling, R. L., & Dinh, S. (2014). Transdermal therapy for attention-deficit hyperactivity disorder with the methylphenidate patch (MTS). *CNS drugs*, 28(3), 217-228.
- Floren, S., King, N., Carrasco, A., & Dafny, N. (2020). Glutamate and dopamine in the VTA participate differently in the acute and chronic effect of methylphenidate. *Behavioural Brain Research*, 380, 112390.
- Fond, G., Micoulaud-Franchi, J. A., Macgregor, A., Richieri, R., Miot, S., Lopez, R., Abbar, M., Lancon, C., & Repantis, D. (2015). Neuroenhancement in healthy adults, part I: Pharmaceutical cognitive enhancement: a systematic review. *Journal of Clinical Research & Bioethics*, 6(2), 1000213. <https://doi.org/10.4172/2155-9627.1000213>
- Freese, L., Signor, L., Machado, C., Ferigolo, M., & Barros, H. M. T. (2012). Non-medical use of methylphenidate: A review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 34(2), 110-115.
- García, J. M. S., & Durán, J. M. M. (2005). Medicamentos estimulantes en el tratamiento del TDAH. *Plasticidad y restauración neurológica*, 4(1-2), 75-80.
- Holmskov, M., Storebø, O. J., Moreira-Maia, C. R., Ramstad, E., Magnusson, F. L., Krogh, H. B., Groth, C., Gillies, D., Zwi, M., & Skoog, M. (2017). Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PLoS One*, 12(6), e0178187. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178187>
- Israel, J. A. (2015). Combining stimulants and monoamine oxidase inhibitors: A reexamination of the literature and a report of a new treatment combination. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 17(6). <https://doi.org/10.4088/PCC.15br01836>

- Kim, Y., Teylan, M. A., Baron, M., Sands, A., Nairn, A. C., & Greengard, P. (2009). Methylphenidate-induced dendritic spine formation and Δ FosB expression in nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(8), 2915-2920.
- Kolar, D., Keller, A., Golfopoulos, M., Cumyn, L., Syer, C., & Hechtman, L. (2008). Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(2), 389-403. <https://doi.org/10.2147/ndt.s6985>
- Kortekaas-Rijlaarsdam, A. F., Luman, M., Sonuga-Barke, E., & Oosterlaan, J. (2019). Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(2), 155-164.
- Man, K. K., Coghill, D., Chan, E. W., Lau, W. C., Hollis, C., Liddle, E., Banaschewski, T., McCarthy, S., Neubert, A., & Sayal, K. (2016). Methylphenidate and the risk of psychotic disorders and hallucinations in children and adolescents in a large health system. *Translational Psychiatry*, 6(11), e956. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.216>
- Mardomingo-Sanz, M. J. (2012). Uso clínico de metilfenidato 30: 70 de liberación modificada en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 55(6), 359-369.
- Mejía, I. D., Arrebillaga, L., Avendaño, M. L. P., & Etchepareborda, M. (2013). El dilema del metilfenidato en el TDAH: Estudio de caso. *Revista chilena de neuropsicología*, 8(2), 50-57.
- Nestler, E. J. (2004). Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 47, 24-32.
- Paolo Busardò, F., Kyriakou, C., Cipolloni, L., Zaami, S., & Frati, P. (2016). From clinical application to cognitive enhancement: The example of methylphenidate. *Current Neuropharmacology*, 14(1), 17-27.
- Papaseit, E., García-Algar, O., Simó, S., Pichini, S., & Farré, M. (2013). Metilfenidato en el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad en pediatría: Monitorización en matrices biológicas. *Anales de Pediatría*, 78(2), 123.e1-123.e10. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.08.015>

- Patrick, K. S., & Straughn, A. B. (2016). Absorption differences between immediate-release dexamethylphenidate and dl-methylphenidate. *Drug Metabolism and Disposition*, 44(3), 418-421.
- Pereira, S. V. D., Ferreira, A. M., Azevedo, A., Barroso, C., & Monteiro, V. (2018). Illicit use of Methylphenidate: The other side of the medical prescription. *Birth and Growth Medical Journal*, 27(2), 98-104.
- Quinn, M., & Lynch, A. (2016). Is ADHD a 'real' disorder? *Support for Learning*, 31(1), 59-70.
- Rabito-Alcón, M. F., & Correias-Laufer, J. (2014). Treatment guidelines for attention deficit and hyperactivity disorder: A critical review. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 42(6), 315-324.
- Rastmanesh, R. (2010). Drug policy and treatment bias due to the dopamine-deficit theory of child attention-deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2(3), 149-157.
- Ravi, M., & Ickowicz, A. (2016). Epilepsy, attention-deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: Critical examination of guiding evidence. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 25(1), 50-58.
- Rezaei, G., Hosseini, S. A., Sari, A. A., Olyaeemanesh, A., Lotfi, M. H., Yassini, M., Bidaki, R., & Nouri, B. (2016). Comparative efficacy of methylphenidate and atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 30, 325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390695/>
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Smith, A. B., Mohammad, A.-M., Brammer, M., & Taylor, E. (2011). Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naive boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1575-1586.
- Russell, V. A. (2011). Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Current Protocols in Neuroscience*, 54(1), 9-35.
- Saiz Fernández, L. C. (2018). Psicoestimulantes para el TDAH: Análisis integral para una medicina basada en la prudencia. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 38(133), 301-330.

- Sallee, F. R., Palumbo, D. R., Abbas, R., Berry, S. A., Puthli, S. P., & Kathala, K. K. (2017). Effect of Food Intake on the Pharmacokinetics of a Novel Methylphenidate Extended-Release Oral Suspension for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 6(5), 476-483.
- Shin, J.-Y., Roughead, E. E., Park, B.-J., & Pratt, N. L. (2016). Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Nationwide self controlled case series study. *bmj*, 353, i2550. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>
- Stahl, S. M., & Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.
- Storebø, O. J., Ramstad, E., Krogh, H. B., Nilausen, T. D., Skoog, M., Holmskov, M., Rosendal, S., Groth, C., Magnusson, F. L., & Moreira-Maia, C. R. (2015). Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11.
- Uddin, L. Q., Dajani, D. R., Voorhies, W., Bednarz, H., & Kana, R. K. (2017). Progress and roadblocks in the search for brain-based biomarkers of autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational psychiatry*, 7(8), e1218. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.164>
- Volkow, N. D. (2012). Long-term safety of stimulant use for ADHD: Findings from nonhuman primates. *Neuropsychopharmacology*, 37(12), 2551-2552.
- Wenthur, C. J. (2016). Classics in chemical neuroscience: Methylphenidate. *ACS chemical neuroscience*, 7(8), 1030-1040.
- Zagnoni, P. G., & Albano, C. (2002). Psychostimulants and epilepsy. *Epilepsia*, 43, 28-31.
- Zahniser, N. R., & Sorkin, A. (2004). Rapid regulation of the dopamine transporter: Role in stimulant addiction? *Neuropharmacology*, 47, 80-91.

Recibido: 11 de diciembre de 2020

Revisado: 16 de noviembre de 2021

Aceptado: 9 de mayo de 2022