



# FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

## EFFECTO DE LOS PSICOESTIMULANTES EN LAS FUNCIONES COGNITIVAS DE ADULTOS CON TDAH

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

**Autor:** Sergi Sebastià Ferri

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** Joaquín Ibáñez Ballesteros

# ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

## 1. INTRODUCCIÓN

Dosis y posología

Reacciones adversas

Tratamiento prolongado

## 2. OBJETIVOS

## 3. METODOLOGÍA

## 4. RESULTADOS

- Efecto del metilfenidato vs el placebo en adultos.
- Efecto de la anfetamina vs el placebo en adultos.
- Efecto de los psicoestimulantes modificado por edad.
- Influencia de la calidad del sueño sobre el efecto de los psicoestimulantes

## 5. DISCUSIÓN

## 6. CONCLUSIONES

## RESUMEN

### OBJETIVOS:

Revisar la literatura científica relacionada con el efecto de los psicoestimulantes adultos con TDAH, así como el efecto en las funciones cognitivas ya sea positivo o negativo y verificar si existe una relación entre dicho efecto y el consumo de psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH.

### MÉTODOS:

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática consultando las bases de datos MEDLINE, Scopus y Embase. Se complementó la obtención de datos con la búsqueda en las páginas webs oficiales de la FDA (*Food, Drug Administration*) y AEMPS (*Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*). Fecha de búsqueda hasta marzo de 2024.

### RESULTADOS:

Se recuperaron 4465 documentos, de los cuales, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fue posible seleccionar 7 referencias. Se evaluó la calidad de los artículos seleccionados mediante el cuestionario CONSORT, obteniendo puntuaciones que oscilaron entre 17 y 20 sobre una puntuación máxima de 25.

### CONCLUSIONES:

Algunos estudios analizados evidencian que, los psicoestimulantes mejoran los síntomas de TDAH cuando son administrados en adultos. Se precisan de nuevos ensayos e investigaciones que permitan determinar realmente la validez de estos resultados. No existen diferencias significativas entre el tratamiento con estimulantes en niños y adultos. Además, el deterioro del sueño es independiente del efecto de la medicación.

### Palabras clave:

*ADHD, Effect, Psychostimulants, Adults, Methylphenidate, Amphetamine, Cognitive functions.*

## **ABSTRACT**

### *OBJECTIVES:*

Review the scientific literature related to the effect of psychostimulants on adults with ADHD, as well as the effect on cognitive functions, whether positive or negative, and verify if there is a relationship between said effect and the consumption of psychostimulants for the treatment of ADHD.

### *METHODS:*

Transversal descriptive study and critical analysis of the works recovered through systematic review by consulting the MEDLINE, Scopus and Embase databases. The data collection was complemented with the search in the official web pages of the FDA (*Food, Drug Administration*) and AEMPS (*Spanish Organisation of Medicines and Health Products*). Date of search until March 2024.

### *RESULTS:*

4465 documents were recovered, of which, after applying the inclusion and exclusion criteria, it was possible to select 7 references. The quality of the selected articles was evaluated by means of the CONSORT questionnaire, obtaining scores that oscillated between 17 and 20 on a maximum score of 25.

### *CONCLUSIONS:*

Some studies analyzed show that psychostimulants improve ADHD symptoms when administered to adults. New trials and research are needed to truly determine the validity of these results. There are no significant differences between treatment with stimulants in children and adults. Furthermore, sleep impairment is independent of the effect of medication.

### *Key words:*

*ADHD, Effect, Psychostimulants, Adults, Methylphenidate, Amphetamine, Cognitive functions.*

## 1. INTRODUCCIÓN

Para la mayoría de la gente con TDAH, muchos factores de riesgo acumulados como la genética y el medio ambiente son los que causan este trastorno. Los riesgos medio ambientales ejercen sus efectos a muy temprana edad, ya sea en el desarrollo del feto o en el periodo post natal. En casos raros, sin embargo, los síntomas pueden ser causados por una privación extrema a edades muy tempranas, ya sea por una anomalía genética o una lesión cerebral<sup>1</sup>.

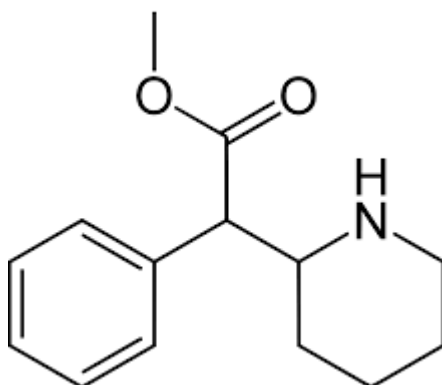
El TDAH, como otros muchos trastornos psiquiátricos, han sido refinados y desarrollados durante los últimos 50 años, desde su primera definición como una reacción hiperkinética de la juventud, a la actual, que habla de una condición del desarrollo neurológico a lo largo de la vida con criterios específicos para niños y adultos.

La medicación para el TDAH está dividida en 2 grupos: estimulantes (psicoestimulantes) y no estimulantes.

Dentro de cada grupo se encuentran diferentes formulaciones, formas farmacéuticas y perfiles farmacocinéticos. Se empezaron a usar en los años 30 y solo en niños, sin embargo, hoy en día siguen siendo considerados como tratamiento de primera línea para el manejo de los síntomas del TDAH.

Existen una amplia variedad de medicamentos que se basan sencillamente en formulaciones de metilfenidato y anfetamina. Los mecanismos de acción de ambos son similares. Por un lado, el metilfenidato realiza un bloqueo presináptico de los transportadores de dopamina y norepinefrina, aumentando así la transmisión de catecolaminas. Por otro lado, la anfetamina también inhibe dichos transportadores, pero además aumenta el flujo presináptico de dopamina(1).

Ampliando más la información de la que se dispone, se sabe que el metilfenidato es una amina simpaticomimética, cuya fórmula molecular es  $C_{14}H_{19}NO_2$ . Es perteneciente al grupo de las fenetilaminas y es un análogo ciclizado de la anfetamina. En cuanto a la estructura se refiere, el metilfenidato añade un anillo piperidínico, que incluye al nitrógeno y al carbono beta, como veremos en la siguiente imagen(2).

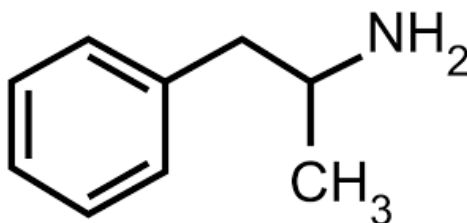


**Figura 1:** Estructura química del metilfenidato

Por otro lado, la anfetamina está relacionada directamente con la efedrina, que es un alcaloide vegetal. Fue a partir de la efedrina (se usó como reactivo) de donde se formó el compuesto en cuestión.

Se trata de una fenetilamina cuya fórmula molecular es  $C_9H_{13}N$ . Como se trata de una molécula quiral, su configuración óptica puede presentarse en forma de enantiómeros activos tanto dextrógiros como levógiros. La dexanfetamina (isómero dextrógiro), es la responsable de la gran mayoría de la actividad farmacológica.

Hoy en día, se presenta el fármaco como un preparado a base de sales mixtas de anfetamina y dextroanfetamina, con el objetivo de conseguir un efecto clínico duradero y, sobre todo, estable(3).



**Figura 2:** Estructura química de la anfetamina

## Dosis y posología

Respecto al metilfenidato, se aconseja ajustar la dosis al inicio del tratamiento con el mismo. Es recomendable iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible. Si la dosis inicial se encuentra entre los 18-36 mg, se encuentra disponible una dosis de 27 mg.

Por otra parte, se puede ir ajustando la medicación mediante incrementos de 18 mg (intervalos semanales), teniendo en cuenta que la dosis máxima de metilfenidato en niños y en adultos es de 54 y 72 mg, respectivamente.

Poniendo el foco en los adultos, nos encontramos con dos grupos: aquellos que ya han utilizado el metilfenidato, y aquellos que nunca han sido tratados.

Se recomienda para aquellos pacientes que nunca han utilizado el metilfenidato empezar con una dosis de 18 mg al día. No solo se recomienda para los no medicados, sino también para aquellos que se encontraban en tratamiento con otro tipo de estimulantes. Para aquellos que sí han utilizado metilfenidato, se recomienda una dosis de entre 15 a 60 mg al día si se trata de comprimidos de liberación inmediata, y de 18 a 72 mg si se trata de comprimidos de liberación prolongada, como se podrá observar en la siguiente tabla(4):

**Tabla 1.** Dosis diarias de Metilfenidato Hidrocloruro

<b>Metilfenidato Hidrocloruro de liberación inmediata</b>	<b>Metilfenidato Hidrocloruro en comprimidos de liberación prolongada</b>
5 mg de Metilfenidato en 3 tomas	18 mg/día
10 mg de Metilfenidato en 3 tomas	36 mg/día
15 mg de Metilfenidato en 3 tomas	54 mg/día
20 mg de Metilfenidato en 3 tomas	72 mg/día

Por otra parte, respecto a la anfetamina, la más comercializada en la actualidad para el tratamiento del TDAH en adultos es la lisdexanfetamina dimesilato. Se recomienda iniciar el tratamiento con 30 mg por la mañana una vez al día, pero es cierto que puede aumentarse en incrementos de 20 mg dejando siempre 1 semana con la dosis anterior (como mínimo), igual que ocurre con el metilfenidato.

En cambio, se ha estudiado que, en pacientes con insuficiencia renal grave, es de vital importancia que la dosis no supere los 50 mg cada día. Además, es conveniente que en pacientes que se encuentran en tratamiento con diálisis, se debe considerar rebajar aún más la dosis administrada.

Al tratarse de una anfetamina, se sugiere suspender el tratamiento si después de un periodo de prueba de 1 mes, no se ha conseguido ninguna mejora en los síntomas de TDAH. También, si se produce un empeoramiento de los síntomas, o incluso aparecen reacciones adversas nuevas, se recomienda disminuir paulatinamente la dosis o directamente suspender el tratamiento(5).

### **Reacciones adversas**

A continuación, se comentarán brevemente las principales reacciones adversas (las que son muy frecuentes) producidas tanto por el metilfenidato, como por la anfetamina.

Respecto al metilfenidato hidrocloreuro, las reacciones adversas más frecuentes son las siguientes(4):

- Insomnio/Nerviosismo
- Cefalea
- Agresividad
- Agitación
- Ansiedad
- Depresión



- Irritabilidad
- Pérdida del apetito
- Disminución de peso

En cambio, respecto a la lisdexanfetamina dimesilato, se producen muy frecuentemente las siguientes reacciones adversas(5):

- Disminución del apetito
- Insomnio
- Cefalea
- Sequedad en la boca
- Disminución de peso



### **Tratamiento prolongado**

Se recomienda que el tratamiento con este tipo de psicoestimulantes no sea indefinido, pero, de todos modos, si se requiere un tratamiento muy prolongado, es de vital importancia que se realicen evaluaciones periódicas para poder comprobar la utilidad del fármaco en el paciente. Por ejemplo, se suele dejar que el paciente no tome la medicación durante un tiempo aproximado de una semana. De hecho, con el metilfenidato, recomiendan suspender al menos una vez al año su tratamiento, con el objetivo de evaluar el estado del paciente sin farmacoterapia.

Todo eso se debe al riesgo de aparición de las reacciones adversas mencionadas en el punto anterior. Las que más se van a tener en cuenta son los trastornos psiquiátricos, como pueden ser los tics motores y vocales, la agresividad, la ansiedad, la depresión, la manía, la psicosis, etc(4).

## **2. OBJETIVOS**

Con los antecedentes expuestos en este trabajo se plantean los siguientes objetivos:

Revisar la literatura científica relacionada con el efecto, ya sea positivo o negativo, de los psicoestimulantes en las funciones cognitivas de los adultos diagnosticados con TDAH. Además, se comprobará si ese efecto varía con la edad o depende de la misma.

## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1.- Diseño:**

Se realizó un estudio descriptivo transversal y un análisis crítico de los trabajos seleccionados a través de una revisión sistemática. Se buscó la población, la intervención y los resultados del estudio.

- Población: se enfoca en las características de los participantes, especialmente aquellos pacientes adultos diagnosticados con TDAH.

- Intervención: consiste en examinar el tratamiento con psicoestimulantes, ya sea el metilfenidato o anfetamina.

- Resultado: la medida a investigar, analizar los efectos de dichos psicoestimulantes en las funciones cognitivas de los pacientes, ya sean positivos o negativos.

### **3.2.- Fuente de obtención de los datos y tratamiento de la información:**

Los datos se obtuvieron consultando directamente y accediendo a través de Internet a las siguientes bases de datos bibliográficas de ciencias de la salud: MEDLINE (por medio de PubMed), Scopus y Embase. La búsqueda en las páginas web oficiales de la FDA (Food, Drug Administration) y CIMA AEMPS se hizo para complementar la recopilación de datos.

Según la Tabla 2, después de definir los componentes de la investigación, se utilizaron los términos de los componentes de la investigación utilizando los DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) para obtener el MeSH (Encabezados de temas médicos).

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>Decs</b>	<b>MeSH</b>
<b>PRINCIPALES</b>		
<b>TDAH</b>	TDAH	<i>ADHD</i>
<b>Efecto</b>	Efecto	<i>Effect</i>
<b>Psicoestimulantes</b>	Psicoestimulantes	<i>Psychostimulants</i>
<b>COMPLEMENTARIOS</b>		
<b>Adultos</b>	Adultos	<i>Adults</i>
<b>Metilfenidato</b>	<i>Metilfenidato</i>	<i>Methylphenidate</i>
<b>Anfetamina</b>	<i>Anfetamina</i>	<i>Anphetamine</i>
<b>Funciones cognitivas</b>	Funciones cognitivas	<i>Cognitive functions</i>

En la realización de esta revisión bibliográfica las principales bases de datos consultadas fueron Medline, Scopus y Embase. Se realizaron tres búsquedas a gran escala ya que, los resultados de la primera eran de los efectos de los psicoestimulantes en el tratamiento del TDAH, pero de forma generalizada. Posteriormente, se le aplicaron los filtros necesarios para ir descartando artículos.

La primera de ellas se llevó a cabo en MEDLINE (a través de PubMed) y las palabras clave fueron las principales (Tabla 4). Algunos motores de búsqueda utilizan sinónimos de palabras clave para realizar una búsqueda lo más completa posible. "Advanced Search" se creó a partir de estas palabras clave utilizando los términos MeSH, lo que permitió la combinación de los términos MeSH y estableció la estrategia de búsqueda. La primera búsqueda se realizó en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> según la siguiente ecuación:

Ecuación 1: (cognitive functions) AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]

La segunda búsqueda fue realizada en: <https://www.scopus.com>, según las siguientes ecuaciones:

Ecuación 1: TITLE-ABS- KEY ("ADHD")

Ecuación 2: TITLE-ABS- KEY ("Psychostimulant")

Ecuación 3: TITLE-ABS- KEY ("Effect")

Combinación 1, 2 y 3: TITLE-ABS- KEY ("ADHD") AND TITLE-ABS- KEY ("Psychostimulant") AND TITLE-ABS- KEY ("Effect")

Debido al hecho de que con estas dos búsquedas no se consiguieron artículos suficientes, se realizó otra búsqueda en la base de datos Embase, con el fin de recopilar más información que puede servir para realizar una revisión bibliográfica completa y eficaz.

Para realizar la búsqueda entramos en <https://www.embase.com/landing> y se introduce la siguiente ecuación:

Ecuación 1: ('adhd'/exp OR adhd) AND 'psychostimulant agent' AND adult AND [randomized controlled trial]/lim AND [2014-2024]/py.

Las ecuaciones se realizaron con el uso de las palabras principales, ya que pese a ser generales, eran suficientes para seleccionar bastantes artículos relacionados con el tema en cuestión.

Por otra parte, las palabras complementarias se usaron como filtros, es decir, como datos adjuntos a la búsqueda que ayudan a estrechar el círculo y dar con aquellos artículos que realmente interesen.

La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible, de acuerdo con las características de cada base de datos, hasta marzo del 2024 y se completó con el examen del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

### 3.3.- Selección final de los artículos:

Se seleccionaron artículos para su estudio aquellos que cumplían con los objetivos de la búsqueda, estaban publicados en revistas revisadas por pares y estaban escritos en inglés, español, portugués, francés o alemán.

Además, aquellos artículos publicados en los últimos diez años debido a que nos interesa la mayor actualidad posible del tema propuesto y que el objeto de estudio sean humanos y adultos (de 19 años o mayores, sin llegar a la edad anciana) debido a que en esta edad es cuando se puede estudiar realmente el efecto cognitivo de los psicoestimulantes en los pacientes con TDAH que se desea.

Se excluyeron aquellos artículos que no cumplían con los objetivos detallados a continuación:

- Artículos realizados con animales o en humanos menores de 19 años (con la excepción de que se compare menores y adultos, ya que los niños están en continuo desarrollo y eso puede aportar datos interesantes respecto al efecto en adultos).
- Artículos no científicos.
- Artículos que no especifiquen el psicoestimulante que se va a utilizar en el ensayo.

- Artículos que se centren exclusivamente en la conducta de los pacientes con TDAH o que se hable de un tratamiento únicamente psicológico.
- Artículos que analicen el efecto de los medicamentos no estimulantes como pueden ser la atomoxetina o la guanfacina.

Para valorar la calidad de los documentos seleccionados se utilizaron las directrices para la publicación de ensayos clínicos CONSORT (*CONsolidated Standards Of Reporting Trials*), que contiene un listado de 25 aspectos esenciales que deben describirse en la publicación de estos estudios. Para cada artículo seleccionado se asignó un punto por cada ítem presente (en caso de no ser aplicable no puntuaba). Cuando un ítem estaba compuesto por varios puntos, estos se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno de ellos y posteriormente se realizó un promedio (siendo éste el resultado final de ese ítem), de tal forma que en ningún caso se pudiera superar la puntuación de un punto por ítem(6).

#### 3.4.- Extracción de los datos:

Los estudios se agruparon según las variables a estudio, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, considerando los siguientes datos: primer autor de la referencia bibliográfica y año de publicación, tipo de estudio, país, edad de los participantes, objetivo de la intervención, periodo en el que se realizó el trabajo, intervención realizada y resultados obtenidos.

Tras todo este trabajo realizado, se recopilaron datos de todos los estudios y se clasificaron en función de 4 apartados:

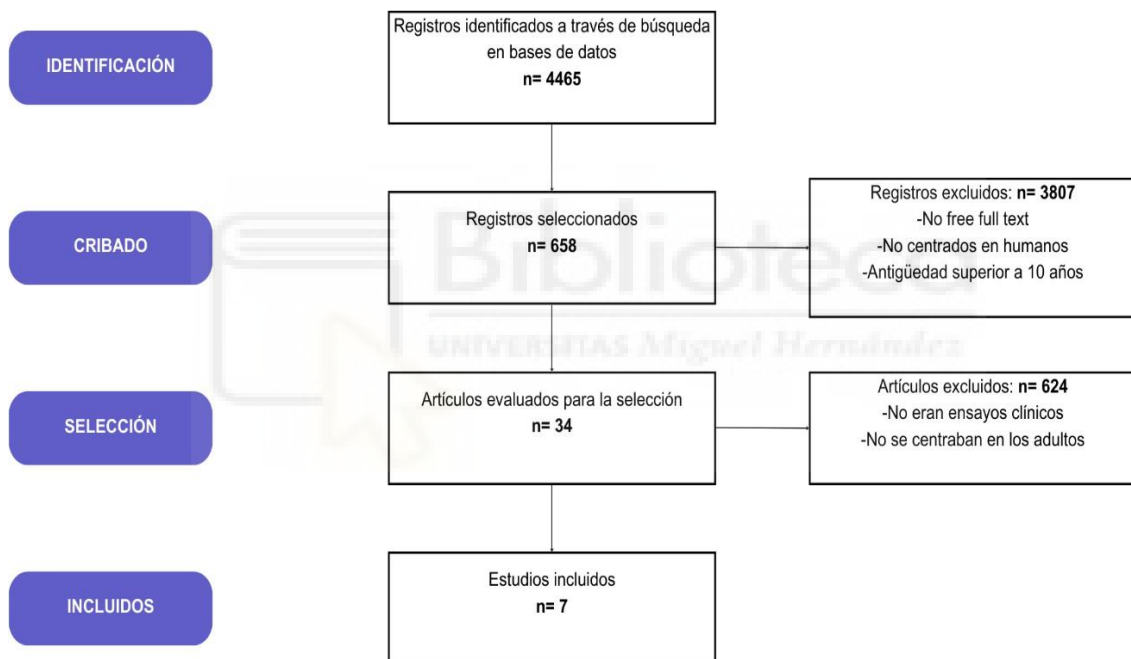
- Efecto del metilfenidato vs el placebo en adultos.
- Efecto de la anfetamina vs el placebo en adultos.
- Efecto de psicoestimulantes modificado por la edad.
- Influencia de la calidad del sueño sobre el efecto de psicoestimulantes.

#### 4. RESULTADOS

Con los criterios de búsqueda descritos se recuperaron 4465 documentos: 4409 en PUBMED, 42 en Scopus y 14 en Embase.

Tras depurar los duplicados, aplicar los criterios de inclusión y exclusión, y consultar los listados bibliográficos (Figura 3), fue posible seleccionar 7 documentos para su revisión y análisis crítico.

**Figura 3:** Flujograma de selección de los estudios incluidos.



De esta manera, obtuvimos un total de 7 documentos referidos a *Metilfenidato*, *Anfetamina* y *sales mixtas*.

Al evaluar la calidad de los artículos seleccionados para la revisión, mediante el cuestionario CONSORT, las puntuaciones oscilaron entre 17 y 20, valores, por encima de la media de 25 puntos totales (Tabla 3). Podríamos decir que los artículos revisados poseen una aceptable calidad metodológica(6).

**Tabla 3.** Calidad metodológica de las publicaciones revisadas según la guía CONSORT

<b><i>Artículos revisados</i></b>	<b><i>Puntuación sobre 25</i></b>
Domingo et al. (2023)	20
Leonard A. et al. (2021)	19
Hyke G H Tamminga et al. (2021)	18
K B Walhovd et al. (2020)	19
Anouk Schrantee et al. (2016)	21
Zhen Yang et al. (2016)	18
Craig B H Surman et al. (2019)	19
<b>Media de puntos:</b>	<b>19</b>

El efecto producido por los psicoestimulantes en pacientes con TDAH es uno de los temas más estudiados estos últimos años. Sin embargo, como se muestra en la Tabla 3, tan solo encontramos 7 publicaciones que se centren realmente en lo que se quiere analizar, es decir, el efecto de los psicoestimulantes en las funciones cognitivas de los adultos con TDAH.



**Tabla 4. Características y resultados principales de los estudios seleccionados para la revisión**

Autor/año	Estudio	País	Participantes	Efecto	Periodo	Intervención	Resultados
Domingo 2023	Ensayo clínico aleatorizado con diseño cruzado	Suecia	40 participantes (11 hombres y 29 mujeres) de entre 29 y 64 años, todos con TDAH sin tratar	Comparar una dosis de metilfenidato con una dosis de placebo	Un total de 6 días: - 1 día de tratamiento - 4 días de lavado - 1 día de tratamiento	Se realizan 2 test de TDAH en el mismo día (1 antes de la ingesta y otro 80 min después de la ingesta).  Un grupo tomará metilfenidato el primer día y el otro el placebo. Al segundo día, lo harán al contrario.	Se produce una mejora en los síntomas de inatención, actividad e impulsividad.  -Con la ingesta de metilfenidato se produce una mejora del 90%, 60% y 52.5%, respectivamente.  -Con la ingesta del placebo se produce una mejora del 60%, 30% y 35%, respectivamente.
Lenard A. 2021	Ensayo clínico aleatorizado con diseño cruzado	Nueva York	39 adultos diagnosticados con DSM-5 TDAH	Comparar la eficacia de la LDX y la del placebo en cuanto a los atributos conductuales del SCT de adultos con TDAH	Un total de 10 semanas: - 4 semanas de tratamiento - 2 semanas de lavado - 4 semanas de tratamiento	A un grupo las primeras 4 semanas se le administran 59.1 +/- 14.8 mg/d de LDX y al otro grupo se le administran 66.6 +/- 9.1 mg/d de placebo.  Posteriormente, los grupos en las últimas 4 semanas se invierten.	Se produce una mejora significativa del TDAH y SCT cuando se administra LDX en comparación con el placebo.  También se produce una mejora en los déficits de funciones ejecutivas y deterioro funcional.

<p>Hyke G H Tammaing, 2021</p>	<p>Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos.</p>	<p>Países Bajos</p>	<p>49 pacientes: -25 chicos entre 10 y 12 años. -24 hombres entre 23 y 40 años.  Pacientes que presenten al menos 6 síntomas de falta de atención e hiperactividad.  Al final un adulto reveló que no tenía 22 años, con lo que el estudio se analizó en base a los 48 pacientes restantes.</p>	<p>Comparar el efecto del tratamiento con metilfenidato y el tratamiento con placebo.  Observar si existen efectos en el desarrollo cognitivo dependiendo de la edad.  Se busca saber si esos efectos se van a mantener en el tiempo o solo a corto plazo (mientras dure el tratamiento).</p>	<p>17 semanas de tratamiento en total: - 16 semanas de tratamiento con MPH. - 1 semana de lavado.</p>	<p>- Se administran como máximo 40 mg/día a los niños y 60 mg/día a los adultos.  - Se evalúa la cognición en 3 momentos diferentes: + Antes de empezar el tratamiento. + En la semana 8 de tratamiento + En la semana 17 de tratamiento (justo después de esa semana de lavado).</p>	<p>Se muestra que los efectos del MPH sobre la memoria de trabajo y la velocidad de respuesta se limitan al momento de tratamiento, tanto en niños como en hombres.  No se observó ni deterioro ni mejora en las 16 semanas de tratamiento en relación a los efectos cognitivos.</p>
<p>K B Walhovd 2020</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo</p>	<p>Países Bajos</p>	<p>99 pacientes diagnosticados con TDAH: -50 jóvenes de 10-12 años -49 adultos de 23-40 años  Ninguno ha recibido antes un tratamiento estimulante</p>	<p>Analizar el efecto del metilfenidato en las vías dopaminérgicas de los niños en comparación con los adultos</p>	<p>Un total de 17 semanas: - 16 semanas de tratamiento. - 1 semana de lavado</p>	<p>Se dividen en 2 grupos de forma aleatoria y se tratan con metilfenidato 0,5 mg/kg (dosis máxima en adultos de 40 mg y en niños de 20 mg) y con placebo.  Se realizan dos exploraciones por pHMRI: - 1 antes de la ingesta de metilfenidato - 1 después de haber pasado 90 minutos tras la ingesta</p>	<p>Se demuestran los efectos dependientes de la edad del tratamiento con metilfenidato en el circuito estriatal-talámico de dopamina extracelular humana.  Sin embargo, a corto plazo no provocan beneficios adicionales dependiendo de la edad.  Se sugiere seguir estudiando ya que a largo plazo se desconoce el comportamiento en estas vías.</p>

<p>Anouk Schranter 2016</p>	<p>Ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo</p>	<p>Países Bajos</p>	<p>59 pacientes diagnosticados con TDAH: - 50 niños de 10-12 años de edad  - 49 hombres de 23-40 años de edad</p>	<p>Investigar si los efectos corticales del metilfenidato están modulados por la edad.</p>	<p>Un total de 16 semanas de tratamiento.</p>	<p>Se dividen en 2 grupos de forma aleatorizada:  - 1 grupo será tratado con metilfenidato.  - 1 grupo será tratado con placebo.</p>	<p>El hallazgo de que los efectos del metilfenidato sobre el espesor cortical medial derecho difieren entre niños y adultos e infiere que el fármaco afecta el desarrollo de la materia gris en esta región del cerebro.</p>
<p>Zhen Yang 2016</p>	<p>Dos estudios aleatorizados y de ciego simple</p>	<p>Nueva York</p>	<p>19 adultos diagnosticados con TDAH divididos en 2 ensayos:  - El primer estudio consta de 14 adultos de 20-55 años de edad.  - El segundo estudio consta de 5 adultos de 20-55 años de edad.  Terminaron siendo 16 pacientes ya que 3 fueron excluidos.</p>	<p>Examinar el impacto de la administración de amfetamina en la salud intrínseca.  Por otro lado, examinar patrones de conectividad en adultos con TDAH y explorar la asociación entre la mejora de los síntomas inducida por estimulantes y la alteración de la conectividad funcional.</p>	<p>El primer estudio sobre MAS IR y MAS XR tiene total de 4 semanas de tratamiento:  - 3 semanas de tratamiento con amfetamina.  - Una semana de lavado.  El segundo estudio sobre LDX tiene un total de 12 semanas de tratamiento:</p>	<p>Se empieza administrando a los pacientes según el estudio 15 mg/día de MAS XR y 30 mg/día de LDX.  Si en cualquier visita posterior los participantes no han reducido los síntomas en un 30%, se aumenta la dosis 15 mg/día en MAS XR y 20 mg/día en LDX.  Teniendo en cuenta que las dosis máximas son 45 mg/día y 70 mg/día, respectivamente ..</p>	<p>Se proporcionó una caracterización imparcial y completa de la distribución de los efectos farmacológicos de los psicoestimulantes en todo el conectoma funcional.  Se sugirió que los estimulantes revertían la segregación funcional anormalmente disminuida entre las regiones centrales del control cognitivo, defecto y prominencia.</p>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las 4 primeras semanas son visitados durante todas las semanas.</li> <li>- Las 8 semanas restantes se entra en una etapa de mantenimiento donde no se les visita.</li> </ul>	<p>El segundo escaneo se realiza cuando se tiene una dosis estable y después de alrededor de 6 horas después de tomar la medicación diaria..</p>	<p>Por último, las asociaciones cerebro-síntomas identificadas sugieren que los mecanismos cerebrales mediante los cuales los estimulantes cambian el comportamiento posiblemente se deban por una creciente segregación funcional cerebral.</p>
--	--	--	--	--	---	--	--

<p>Craig BH Surman 2019</p>	<p>Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de optimización de dosis.</p>	<p>EE.UU</p>	<p>272 adultos (18 a 55 años) diagnosticados con DSM-4 TDAH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 137 tratados con SHP465 MAS.</li> <li>- 135 tratados con placebo.</li> </ul>	<p>Examinar la influencia de la calidad inicial del sueño sobre los efectos de las sales mixtas de anfetamina (MAS) de liberación prolongada SHP465.</p>	<p>Se divide en 4 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 semanas de selección</li> <li>- Lavado y valor inicial de 7 a 28 días</li> <li>- Tratamiento doble ciego durante 7 semanas</li> <li>- Seguimiento durante 4 semanas</li> </ul>	<p>Durante las 7 semanas de tratamiento los 2 grupos al azar se tratan de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El primer grupo es tratado diariamente con 12,5-75 mg de SHP465 MAS.</li> <li>- El segundo grupo es tratado con 12,5-75 mg de placebo.</li> </ul>	<p>Se produjeron mejoras en los síntomas del TDAH y la función ejecutiva con SHP465 MAS con dosis optimizada, independientemente del deterioro inicial en algunos aspectos del sueño en adultos con TDAH, sin que se observaran diferencias significativas en función del deterioro del sueño.</p>
---------------------------------	--	--------------	--	--	--	---	--

De los trabajos revisados, se ha observado que, a excepción de los estudios llevados a cabo por Anouk Scharantee et al. (2016)(7) y Zhen Yang et al. (2016)(8) , el resto se han desarrollado en los últimos cinco años, lo que podría indicar un creciente interés en los complementos alimenticios a base de plantas medicinales. Todos son estudios clínicos y se han realizado entre Estados Unidos y Europa.

Finalmente, como hemos comentado al principio de esta sección, todos los estudios revisados en este trabajo presentan limitaciones como, el tamaño de la muestra, que podría intentar ser el mismo en todos los estudios analizados o discernir entre hombres y mujeres y lo más importante, que en casi todos requerían que los participantes sean personas que nunca han sido tratadas con psicoestimulantes.

- **Efecto del metilfenidato vs el placebo en adultos.**

Los estudios revisados, muestran los efectos del metilfenidato comparándolos con el tratamiento con placebo. En este apartado se encuentra un caso clínico en el que se compara una dosis de metilfenidato con una única dosis de placebo. El objetivo es observar los efectos de ambos y comprobar si existen diferencias clínicas relevantes.

En el estudio de Domingo et al. (2023)(9), los participantes fueron repartidos aleatoriamente en 2 grupos: el primero fue tratado con metilfenidato y placebo, sin embargo, el segundo fue tratado a la inversa, es decir, primero con placebo y posteriormente con metilfenidato.

En este estudio, como se ha comentado anteriormente, se comparó una el efecto de una dosis de metilfenidato de liberación inmediata (20 mg de Medikinet®) y una dosis de placebo (también de 20 mg).

Para poder compararse cada efecto adecuadamente, se realizaron 4 QbTest (dos de ellos antes de que se ingiera la píldora y los otros dos una vez transcurridos 80 minutos desde la ingesta).

Es importante tener en cuenta que las pruebas se programaron por la mañana para así evitar cualquier efecto adverso.

Para poder exponer a continuación los resultados, es relevante comentar que el QbTest consiste en tres pruebas que miden la impulsividad (QbImpulsivity), la inatención (QbInattention) y la actividad (QbActivity).

Se consideró significativa una mejora en el rendimiento después de la administración de metilfenidato en comparación con la prueba inicial y después del placebo en comparación con el valor inicial, si la puntuación Qb disminuía 0,5 o más. Se consideró un deterioro en el rendimiento si la puntuación Qb aumentaba 0,5 o más.

Por otra parte, aquellos adultos que durante el transcurso del estudio se trasladaran de una puntuación ligeramente divergente (Qb mayor o igual a 1,3) a una puntuación normal (Qb menor o igual a 1), de aquellos que ya habían reducido su Qb un 0,5 o más, se consideraron clínicamente mejorados.

Teniendo todos estos datos en cuenta, se llegaron a los siguientes resultados:

- **QbInatención:** Las proporciones de adultos clínicamente mejorados después de la administración de metilfenidato y placebo fueron de 21/36 y 15/24, respectivamente.
- **QbActividad:** Las proporciones en adultos clínicamente mejorados después de la administración de metilfenidato y placebo fueron de 20/24 y 11/12, respectivamente.
- **QbImpulsividad:** Las proporciones de adultos clínicamente mejorados después de la administración de metilfenidato y placebo fueron de 12/21 y 7/14, respectivamente.

- **Efecto de la anfetamina vs el placebo en adultos.**

Los siguientes dos artículos tenían como objetivo analizar la eficacia y el efecto de la anfetamina tanto en la conducta como en los patrones de conectividad intrínseca, además de observar una posible asociación entre la mejora de los síntomas y la alteración de la conectividad funcional.

Lenard A. Adler et al. (2021)(10), se centraron exclusivamente en observar la eficacia de la lisdexanfetamina en la conducta del ritmo cognitivo lento en adultos con TDAH. Para ello, realizaron un ensayo clínico en el que se dividiría a los participantes en dos grupos: el primer grupo fue tratado con lisdexanfetamina (LDX) y el segundo fue tratado con placebo. El tratamiento duró 4 semanas y emplearon como medidas de resultado la escala de calificación del TDAH y la subescala SCT (Ritmo Cognitivo Lento) de la escala de calificación del TDAH en adultos de Barkley-IV. La dosis inicial sería de 30 mg/día de LDX, pero se pudo aumentar y disminuir siempre que se mantuvieran entre los 30 mg de mínima y los 70 mg de dosis máxima.

Se tomaron las medidas correspondientes antes de empezar el tratamiento y después del periodo de lavado.

Respecto a los resultados, los adultos experimentaron una mejora significativa de los síntomas reflejada en las calificaciones de TDAH, SCT, EF y deterioro cuando se les administró LDX. Si que es cierto que tuvieron patrones similares, pero a pesar de eso, hubo grandes efectos de LDX en los resultados arrojados por la subescala SCT en ambas épocas del ensayo.

Por otra parte, Zhen Yang, PhD et al. (2016)(8), propusieron observar que tan significativo era el impacto en la actividad intrínseca de administrar anfetamina o sales mixtas de anfetamina durante 3 semanas.

Para evaluar dicha eficacia, se empleó la escala de TDAH en adultos y una lista de verificación de síntomas de la escala de autoinforme para adultos. Como se hizo esa toma de medidas antes del tratamiento y justo después del periodo de lavado, la diferencia en cuanto a puntuación era lo que determinaba la eficacia del tratamiento en sí.

Además, se realizaron durante el ensayo se realizaron análisis de conectividad funcional intrínseca guiados por MDMR. Con ello, se pudo revelar algún tipo de dato que les permitió establecer una relación significativa entre la toma de la medicación y algunos patrones de conectividad en áreas específicas del cerebro.

En cuanto a los resultados de este ensayo, se descubrió que los tratamientos con las sales mixtas de anfetamina y la lisdexanfetamina mejoraron los síntomas del TDAH en los pacientes en la escala ADHD-RS de una manera muy significativa. Se consideraron como representativas ya que esas magnitudes ya fueron halladas en ensayos anteriores.

Respecto a la conectividad funcional, los análisis MDMR revelaron que los fármacos sí que alteraron la conectividad en la corteza prefrontal medial bilateral (MPFC), así como la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC).

Además, se halló que la mejora en aquellos síntomas hiperactivos e impulsivos se debía realmente a la reducción en la conectividad funcional. Además, esos cambios producidos en la conectividad funcional entre el MPFC y las áreas de la ínsula izquierda, lóbulo temporal superior y putamen se correlacionaron claramente con los de la puntuación total de ADHD-RS, es decir, que una mayor reducción de la conectividad implicaría una mayor disminución de los síntomas generales.

**- Efecto de los psicoestimulantes modificado por edad.**

Los siguientes tres artículos se basan en el mismo objetivo: comprobar si el efecto de los psicoestimulantes es dependiente de la edad, ya sea para un efecto sobre el desarrollo cognitivo, porque se produzcan ciertos efectos corticales o sobre efectos en el sistema dopaminérgico.

Anouk Schranter et al. (2016)(7), sugirieron investigar si los efectos del metilfenidato en el sistema dopaminérgico eran modificados dependiendo de la edad y, además, intentaron probar que el tratamiento con este fármaco en pacientes jóvenes provoca un efecto duradero respecto a la respuesta del flujo sanguíneo cerebral a la provocación con dopamina.



Los participantes fueron asignados aleatoriamente al grupo tratado con metilfenidato o al grupo tratado con placebo. Para medir los resultados se utilizó la resonancia magnética farmacológica (phMRI), con el fin de evaluar esa respuesta del flujo sanguíneo cerebral sobre esa provocación de la dopamina con el metilfenidato. Consistió en 2 sesiones: la primera antes del tratamiento y la segunda pasados 90 minutos de la ingesta. Las dosis fueron de 0,5 mg/kg de clorhidrato de metilfenidato (teniendo en cuenta que la dosis máxima para niños y adultos es de 20 y 40 mg, respectivamente).

Pasados los 4 meses de tratamiento, se encontraron aumentos en el flujo sanguíneo cerebral a la provocación con dopamina. Cabe destacar que este efecto solo fue específico de los niños, ya que en el tratamiento con placebo no se mostraron dichos efectos. Además, en los adultos con metilfenidato no se encontraron dichos efectos tampoco.

Para concluir este artículo, el tratamiento con metilfenidato provocó una mejoría duradera en los adultos, pero en los niños no fue así.

KB Walhovd et al. (2020)(11), por otro lado, estudiaron si los efectos corticales del metilfenidato estaban modulados por la edad. Para ello, realizaron el mismo ensayo clínico que el mencionado en el artículo anterior, es decir, un tratamiento con metilfenidato o placebo durante 16 semanas contando el lavado. El objetivo sobre todo es comprobar si se produce un cambio en el grosor cortical con ayuda de la resonancia magnética.

En los niños, se produjo una reducción del adelgazamiento cortical cuando fueron tratados con metilfenidato, es decir, se produjo un aumento del espesor cortical en los pacientes jóvenes tratados con metilfenidato en comparación con los tratados con placebo. En cambio, en los dos grupos de adultos, se produjo un adelgazamiento cortical propio del desarrollo cerebral. No se observaron diferencias significativas, pero sí algunas entre las diferentes edades y grupos del ensayo.

Por otra parte, Hyke GH Tamminga et al. (2021)(12), sugirieron analizar mediante un ensayo clínico si el metilfenidato presenta efectos a corto plazo sobre el rendimiento cognitivo del TDAH dependiendo de la edad que tenga el paciente.

En este ensayo clínico, se siguió la misma dinámica de los dos anteriores, ya que también se dividieron a los pacientes en dos grupos: uno con metilfenidato y otro con placebo. El tratamiento duró alrededor de 16 semanas (contando la semana de lavado). En este caso, las dosis máximas de metilfenidato administradas en jóvenes y adultos fueron 40 y 60 mg, respectivamente.

En cuanto a la recopilación de los resultados, se llevaron a cabo 5 pruebas: la prueba N-back (memoria de trabajo visoespacial), prueba pasa/no pasa (GNG), prueba de reacción simple (RT), prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey (RAVLT) e índice de aversión al retraso de Maudsley (MIDA).

Resulta muy interesante resaltar, que el 65% de los hombres reportaron haber usado drogas recreativas, tales como el cannabis o MDMA/XTC.

Respecto a los resultados, se observó que el metilfenidato acertó el RT y mejoró el rendimiento de la memoria de trabajo en aquellos participantes que no habían tomado nunca medicación. Sin embargo, no se encontraron unos efectos que duraran más allá de las 16 semanas de tratamiento establecidas. No se encontraron diferencias significativas en los grupos con metilfenidato y placebo. Además, tampoco se encontraron diferencias en el efecto entre los jóvenes y los adultos.

#### **- Influencia de la calidad del sueño sobre el efecto de los psicoestimulantes**

Craig BH Surman et al. (2019)(13), examinaron la influencia de la calidad del sueño en la eficacia de las sales mixtas de anfetamina de liberación prolongada (SHP465 MAS).

En este ensayo clínico, se dividieron los participantes en 2 grupos de manera aleatoria. El primer grupo fue tratado con SHP465 MAS y el segundo fue tratado con placebo. Cabe destacar que, en primer lugar, se empezó con una dosis de 12,5 mg de SHP465 MAS, sin embargo, la dosis fue aumentada semanalmente a 25, 50 y 75 mg hasta que se alcanzó una dosis óptima.

Por otra parte, se permitió una reducción de la dosis si llevaban 1 semana con la dosis de 50 mg (reducción hasta 37,5 mg) o con la dosis de 75 mg (reducción

hasta 62,5 mg). Una vez se alcanzó esa dosis óptima, se mantuvo prácticamente hasta el final del ensayo.

Para medir los resultados, se emplearon dos medidas de eficacia. La medida de eficacia primaria fue el ADHD-RS-IV que midió los síntomas de TDAH en el momento en el que lo llevas a cabo. Por otra parte, la medida de eficacia secundaria fue el BADDs, que también es una prueba que nos permite valorar los síntomas de TDAH del paciente. Respecto al sueño, se evaluó tanto al principio como en todas las visitas que hicieron los participantes del estudio mediante el PSQI, que se trata de una prueba que evalúa los hábitos del sueño durante aproximadamente un mes.

Una vez realizadas las correspondientes pruebas para valorar la eficacia, se llegaron a los siguientes resultados:

- **Prueba ADHD-RS-IV:** Los síntomas mejoraron en ambos tratamientos. Sin embargo, las diferencias en la puntuación total favorecieron más a los tratados con SHP465 MAS sobre los tratados con placebo, tanto si tenían problemas con el sueño como si no. Es cierto que no se observaron diferencias en la mejora de los síntomas del sueño administrando sales mixtas de anfetamina o placebo.
- **Prueba BADDs:** Los síntomas disminuyeron tanto con el placebo como con SHP465 MAS, otra vez esas diferencias o cambios, se decantaron más por las sales mixtas que por el placebo (era de esperar ya que la otra prueba así lo ha indicado). No se encontraron tampoco diferencias significativas en los cambios del fármaco entre los grupos de problemas con el sueño.

## 5. DISCUSIÓN

Una de las mayores limitaciones que podemos encontrar en esta revisión sería el bajo número de artículos que se han podido seleccionar. Cabe destacar que esto puede ser debido a la plena actualidad del tema en cuestión, ya que, es cierto que el TDAH en general, si que es un tema bastante estudiado. Sin embargo, el efecto de los psicoestimulantes en las funciones cognitivas de los adultos con TDAH sí que es un área específica que tal vez, o no se ha estudiado lo suficiente, o se trata de un tema de aplicación emergente.

Por otra parte, se ha tenido muy en cuenta que las revisiones sistemáticas deben basarse sobre todo en estudios con diseño y selección que garanticen un mayor rigor científico. Sin embargo, en este análisis se han incluido todos aquellos artículos recopilados que se han centrado en el tema estudiado. De todos modos, las limitaciones reales son aquellas que se han producido en cada estudio.

Resulta evidente que, se han producido mejoras significativas en los tres síntomas principales del TDAH, después de un tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata, según Domingo et al. (2023)(9). Sin embargo, cuando se compararon los datos del grupo placebo/MPH, se obtuvieron un conjunto de resultados bastante mejores (sobre todo en el parámetro de inatención) en el primer día que en el segundo. Tal vez eso puede que no sea debido al efecto tan fuerte del placebo, sino que es probable que los pacientes tengan más dificultades para mantener la concentración en periodos más largos de tiempo. Por otra parte, también puede deberse a que se tenían unas altas expectativas en ese ensayo clínico, algo que puede influir en los resultados.

Cambiando el rumbo de la discusión, Lenard A. Adler et al. (2021)(10), mostraron que los pacientes mejoraron significativamente sus resultados en las pruebas de SCT, TDAH y EF. Si que es cierto que, comentaron que se produjo un efecto de orden con efectos de placebo mayores en el primer grupo que en segundo, lo que quiere decir que solo se pudieron tener en cuenta como resultados significativos los expuestos en el primer bloque.

Por otra parte, Zhen Yang et al. (2016)(8), sugirieron en base a sus resultados que el TDAH estaba relacionado directamente con una disminución de la segregación funcional en áreas como la DLPFC-Ínsula, la DLPFC-ACC y la MPFC-Ínsula. Además, también comentaron que las mejoras clínicas producidas por el tratamiento con anfetaminas estaban debidas a un aumento de esta segregación funcional, es decir, se sugirió que las anfetaminas aparentemente podrían modular las interacciones funcionales entre las regiones cerebrales ya mencionadas. Sin embargo, a pesar de que en la corteza prefrontal los resultados están muy bien respaldados por ensayos anteriores a este, si que es cierto que en otras regiones como las parietales, sensoriomotora o visual superior, no se han detectado efectos estimulantes. En este caso, podría deberse a un poder estadístico limitado, factores de los participantes, factores experimentales o metodológicos pueden explicar este problema.

Hyke G H Tamminga et al. (2021)(12), encontraron evidencias significativas que reflejaban no solo que no se encontraban diferencias entre placebo y MPH, sino que tampoco se hallaron efectos diferenciales entre los pacientes jóvenes y los adultos. Ellos sugieren que es cierto que el MPH mejoró los síntomas del TDAH temporalmente, pero ese efecto no duró más allá del ensayo, posteriormente todo volvió a los valores anteriores. Hay que tener en cuenta que normalmente los ensayos clínicos que se han realizado respecto al tratamiento del TDAH se han llevado a cabo con pacientes que ya estaban medicándose anteriormente, lo que puede crear mucha confusión entre el posible efecto duradero del MPH y lo que podría ser un efecto transitorio del propio tratamiento. Es extraño que no se hayan encontrado efectos duraderos sobre la cognición, sin embargo, cabe la posibilidad de que las tareas llevadas a cabo durante el ensayo clínico no hayan sido lo suficientemente sensibles como para detectar cambios en la activación cerebral o en las funciones cognitivas.

Recapitulando un poco al apartado de resultados, se comentó que gran parte de los pacientes había confirmado el uso de drogas recreativas a lo largo de su vida. Sin embargo, como no se encontraron cambios en la reactividad de dopamina en los adultos, probablemente el uso de estas drogas no haya afectado a los resultados lo más mínimo, pero era necesario tenerlo en cuenta.

Según lo acontecido en el ensayo clínico llevado a cabo por K B Walhovd et al. (2020)(11), todo parece indicar que el tratamiento con MPH está asociado con una reducción en el adelgazamiento cortical propio del desarrollo. No obstante, no se encontraron resultados significativos en el grupo tratado con MPH respecto el tiempo del ensayo cuando se dispusieron a analizar las cortezas frontal izquierda y posterior derecha.

En primer lugar, el hecho de que los pacientes hayan sido aleatorizados ya marca una clara diferencia en relación con los estudios previos en los que se basaban los investigadores. Cabe destacar que se produjo un periodo de seguimiento relativamente corto (4 meses) que probablemente en un ensayo clínico más prolongado en el tiempo sí que se hubiese producido efectos adicionales. De todos modos, hay que tener en cuenta que se trata de personas diagnosticadas con TDAH, lo que ya hace relativamente imposible que pudieran aguantar un ensayo tan largo.

Por otro lado, el artículo hace entrever según sus resultados que los cambios son claramente más notables en los pacientes jóvenes, y no tanto en el grupo de adultos. Tal vez solo se pueden observar esos cambios cuando se trata de pacientes infantiles, a pesar de que en los adultos también se puedan producir, pero no se llegarían a ver con tanta claridad como en los niños.

En el punto anterior se descubrió que en el ensayo clínico llevado a cabo por Anouk Schranke et al. (2016)(7), se produjeron aumentos en el flujo sanguíneo cerebral debido a una provocación con dopamina, pero solo en el grupo de los niños. Cabe destacar que el TDAH tiene que ver también con que la dopamina se encuentre por debajo de los valores normales y no funcione correctamente, y así lo demuestra este estudio ya que con la presencia de metilfenidato se produce un aumento del flujo cerebral. Por otra parte, una vez se eliminó el fármaco, fue disminuyendo esa mejoría clínica considerablemente. En cuanto a los adultos sí que se produjo una mejoría clínica con el MPH, pero no existen unas diferencias claras en comparación con el grupo placebo. Esto puede ser debido a que el hecho de haber recibido tratamiento psicológico (coaching), haya servido para mejorar notablemente los síntomas del TDAH, ya sea en tratamiento con MPH como con el placebo. De todas formas, tampoco se puede asegurar del todo que el tratamiento sea menos efectivo en la edad adulta.

Finalmente, si nos centramos en el último ensayo realizado, Craig B H Surman et al. (2019)(13), vieron que el sueño aparentemente no tenía nada que ver respecto a la eficacia del tratamiento con psicoestimulantes. Lo que observaron es que el tratamiento con SHP465 MAS mejoro significativamente los síntomas de TDAH respecto al placebo, independientemente de si los participantes tenían deterioro en el sueño o no. Estos resultados fueron diferentes a los esperados, ya que en teoría los psicoestimulantes, entre otras funciones, modulan los sistemas monoaminérgicos, los cuales están involucrados en la modulación del sueño y la vigilia. Por lo tanto, en un principio se sugirió que la respuesta de un tratamiento con SHP465 MAS estaría modificada por un deterioro inicial del sueño de una manera compatible con la función monoaminérgica alterada. Probablemente, la eficacia de los estimulantes puede estar asociada a alteraciones del sueño en algunos pacientes. Sin embargo, los investigadores sugieren que se controlen los efectos adversos relacionados con el sueño, aunque el individuo no presente alteraciones en el sueño previas.

Por otra parte, uno de los mayores inconvenientes por los cuales no se llegó a los resultados esperados es que el tamaño muestral del ensayo clínico fue muy pequeño. También, se valoró el deterioro en el sueño mediante un autoinforme subjetivo por lo que, tal vez si se hubiese realizado una evaluación objetiva sobre el trastorno del sueño, los resultados hubiesen sido diferentes. Otra limitación más que se encontró fue que el PSQI en este ensayo clínico evaluó las experiencias de la semana anterior, cuando realmente se diseñó para evaluar experiencias de un mes anterior. Esto puede haber producido un cambio en la sensibilidad o especificidad de la prueba en sí. Por último, en las pruebas de TDAH-RS y BADDS no se compararon las puntuaciones para hallar diferencias que pudieran mostrar alguna conclusión concreta. Ellos sugieren que estos datos podrían haber arrojado información valiosa sobre porque la calidad del sueño no afectó en la eficacia del estimulante.

## 6. CONCLUSIONES

Como hemos podido observar a lo largo del trabajo, algunos estudios que estudian generalmente el efecto de los psicoestimulantes en las funciones cognitivas de los adultos diagnosticados con TDAH han demostrado los siguientes datos y conclusiones:

En primer lugar, se demostraron mejoras en la falta de atención después de la administración de placebo. Es un dato interesante ya que el mismo placebo puede ser útil para combatir la falta de atención. También los resultados obtenidos pueden ser de gran ayuda a la hora de afrontar QbTest en nuevos pacientes.

Por otra parte, queda patente que la administración de LDX frente a placebo tuvo una gran mejoría en los síntomas de TDAH, SCT y deterioro funcional de los pacientes adultos. Al tratarse del primer ensayo que muestra una mejoría en SCT, puede servir de gran ayuda. También, ha quedado demostrado que la mayor segregación funcional en el cerebro es claramente la base de los beneficios producidos por las 3 semanas de tratamiento con anfetaminas.

Cambiando de sección, se ha llegado a las siguientes conclusiones en relación con si el efecto del tratamiento con estimulantes es dependiente de la edad:

Por un lado, ha quedado demostrado que los efectos del MPH en las funciones cognitivas no van más allá de lo que dura el tratamiento, y, además, es totalmente independiente de la edad.

Por otra parte, se sabe que el MPH produce efectos sobre el espesor cortical (solo en niños). Eso indica que el medicamento provoca un efecto en el desarrollo de la propia materia gris. Sin embargo, se necesitarán muchos más estudios con grupos mucho más grandes y heterogéneos para poder observar estos efectos con mayor precisión.

Además, se ha demostrado que el MPH produce efectos relevantes que son dependientes de la edad del sujeto en el circuito estriatal-talámico de dopamina extracelular humana.



Terminando ya con las conclusiones, se sabe que las sales mixtas de anfetamina no solo han producido mejoras en los síntomas de TDAH en adultos, sino que también estos resultados son totalmente independientes de la calidad del sueño de cada paciente.

Para concluir, la mayoría de las publicaciones son de tres o cuatro años de antigüedad, sería necesario realizar estudios longitudinales con un número mayor y heterogéneo de sujetos para relacionar de forma positiva, esos efectos en las funciones cognitivas de los pacientes con TDAH.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Posner J, Polanczyk G V., Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. Vol. 395, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020. p. 450-62.
2. Metilfenidato [Internet]. [citado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Metilfenidato.html>
3. Anfetamina [Internet]. [Consultado el 20/05/2024]. Disponible en: [https://www.quimica.es/enciclopedia/Anfetamina.html#google\\_vignette](https://www.quimica.es/enciclopedia/Anfetamina.html#google_vignette)
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet], Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2024 [Consultado el 20/05/2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65148/FT\\_65148.html#3](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65148/FT_65148.html#3)
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet], Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2024 [Consultado el 20/05/2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/82336/FT\\_82336.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/82336/FT_82336.html)
6. Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT) [Internet]. Vol. 125, Med Clin (Barc). 2005. Disponible en: [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)
7. Schrantee A, Tamminga HGH, Bouziane C, Bottelier MA, Bron EE, Mutsaerts HJMM, et al. Age-dependent effects of methylphenidate on the human dopaminergic system in young vs adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 1 de septiembre de 2016;73(9):955-62.
8. Yang Z, Kelly C, Castellanos FX, Leon T, Milham MP, Adler LA. Neural Correlates of Symptom Improvement Following Stimulant Treatment in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 1 de agosto de 2016;26(6):527-36.
9. Jansson L, Löhman M, Östlund M, Domingo B. Effects of one single-dose methylphenidate compared to one single-dose placebo on QbTest performance in adults with untreated ADHD: a randomized controlled trial. BMC Psychiatry. 1 de diciembre de 2023;23(1).
10. Adler LA, Leon TL, Sardoff TM, Krone B, Faraone S V., Silverstein MJ, et al. A Placebo-Controlled Trial of Lisdexamfetamine in the Treatment of Comorbid Sluggish Cognitive Tempo and Adult ADHD. En: Journal of Clinical Psychiatry. Physicians Postgraduate Press Inc.; 2021.
11. Walhovd KB, Amlien I, Schrantee A, Rohani DA, Groote I, Bjørnerud A, et al.

Methylphenidate effects on cortical thickness in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized clinical trial. *American Journal of Neuroradiology*. 1 de mayo de 2020;41(5):758-65.

12. Tamminga HGH, Reneman L, Schranke A, Bottelier MA, Bouziane C, Geurts HM, et al. Do effects of methylphenidate on cognitive performance last beyond treatment? A randomized placebo-controlled trial in boys and men with ADHD. *European Neuropsychopharmacology*. 1 de mayo de 2021;46:1-13.
13. Surman CBH, Robertson B, Chen J, Cortese S. Post-Hoc Analyses of the Effects of Baseline Sleep Quality on SHP465 Mixed Amphetamine Salts Extended-Release Treatment Response in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 1 de julio de 2019;33(7):695-706.

