



TICS Y METILFENIDATO (Documento para padres)

INTRODUCCIÓN

(Trabajos anteriores a la publicación del DSM-III)¹

Ha sido siempre una preocupación para los profesionales y padres la posibilidad de que los psicoestimulantes induzcan, o empeoren, los tics. En esta preocupación se incluye la posibilidad de que, incluso, pudieran desencadenar un Síndrome de La Tourette² (ST). Los antecedentes científicos que sostenían este temor se remontan al trabajo de **Golden** (1974) cuando publica un caso con TDAH que, tras la prescripción de metilfenidato, presentó un ST. Posteriormente, **Denckla y cols** (1976), a pesar de que en su revisión de casos hablan de la reducida incidencia de los tics en niños con psicoestimulantes – menor del 1,3% -, insisten en que se debe ser precavido ante esta posibilidad, ya que, si existían tics previos al tratamiento, estos empeorarían e, incluso, en determinados casos podrían no remitir después de suspender la medicación.

La publicación de casos se va sucediendo en el mismo sentido, así **Pollack y cols** (1977) plantean que la presentación de ST en un caso con antecedentes familiares de tics apoyaría la hipótesis de que el riesgo de los psicoestimulantes se debería a un incremento de la actividad catecolaminérgica³ cerebral. Recomiendan precaución cuando existan antecedentes de tics o ST en familiares de niños con TDAH. **Bremness y col** (1979) publica un nuevo caso en donde, según los autores, aparece un TS secundario a la prescripción del metilfenidato.

Todas estas publicaciones aisladas van generando entre los profesionales una preocupación creciente frente a los posibles riesgos de originar un trastorno por tics, incluyendo el ST, con los psicoestimulantes. Sin embargo, estos estudios adolecen de un sesgo muy importante: la falta de unificación de criterios clínicos para realizar el diagnóstico de TDAH. En estas muestras es más que probable que se incluyeran niños con otras comorbilidades no diagnosticadas. De otra parte, aunque fuera desde el punto de vista empírico, había justificación teniendo en cuenta la buena respuesta terapéutica de los tics frente a los fármacos antidopaminérgicos⁴, justamente aquellos que presentan una actividad contraria a los psicoestimulantes.

DÉCADA DE LOS 80

Durante los 80 persiste la convicción de que los psicoestimulantes incrementan de forma significativa el riesgo para la aparición de tics. Aquí ya se manejan unos criterios diagnósticos bastante homologables a los que utilizamos hoy. También se recomienda tener en cuenta, antes de prescribir el metilfenidato, los antecedentes de tics en la familia, ya que estos actuarían como un contexto de riesgo añadido (**Lowe y cols**, 1982).

¹ Hemos dividido esta revisión en un antes y después de la publicación del DSM-III debido a que los diagnósticos de TDAH anteriores a esta publicación eran muy heterogéneos y escasamente fiables, aunque para simplificar el texto hablamos siempre de TDAH.

² Síndrome de Gilles de La Tourette: Enfermedad neurológica caracterizada por la presencia crónica de tics complejos, así como otros problemas neuropsiquiátricos.

³ Aumento de la acción de la dopamina (en este caso). Neurotransmisor cerebral.

⁴ Dopaminérgico / antidopaminérgico: que aumentan o disminuyen la actividad de la dopamina.



Sin embargo, una investigación con un pequeño número de caso (cuatro), aunque controlado y simple ciego⁵ (**Sverd y cols**, 1989), crea el primer cuestionamiento de lo que hasta ese momento se consideraba como algo totalmente resuelto. Los cuatro casos padecían, previamente al inicio del tratamiento con metilfenidato, un ST. Los resultados demostraron, en esta pequeña muestra, que los síntomas del TDAH mejoraron y que el metilfenidato no incrementó la frecuencia de los tics. Por otra parte se observó que a pequeñas dosis tres de ellos incrementaron los tics y no a dosis mayores. Estos investigadores llegaron a la conclusión de que existe relación entre el metilfenidato y la presentación de tics, que esta relación no depende de la dosis y, por último, que los cambios en la dopamina estarían detrás de los resultados encontrados.

Por tanto, y a pesar de este último trabajo, la mayoría de los investigadores mantenían la prudencia de prescribir con precaución cuando existían antecedentes personales y/o familiares de tics, así como en cualquier niño tratado. De otra parte, este trabajo sentó las bases para otros posteriores.

Década de los 90.

Durante este periodo la mayoría de las investigaciones iban encaminadas a confirmar los hallazgos de la década anterior aunque con el diseño de los ensayos más depurado desde el punto de vista metodológico. Así, **Borcherding y cols** (1990) estudian una muestra de 45 niños con TDAH y otras alteraciones psiquiátricas comórbidas: trastornos compulsivos graves tratados con metilfenidato y amfetamina. Se trataba de un ensayo clínico doble ciego en donde se estudiaron los efectos secundarios a distintas dosis. Los resultados pusieron de manifiesto que la amfetamina exacerbó los síntomas obsesivos y el metilfenidato los tics.

Gadow y cols (1992) investigaron la evolución de los tics en 11 niños prepuberales que padecía esta comorbilidad – tics y TDAH – a los que se les administraron dosis crecientes de metilfenidato: 0.1, 0.3 y 0.5 mg/kg de peso durante 2 semanas en un ensayo clínico doble ciego. A cada niño se le observó en clase durante las tareas, en el comedor y en recreo durante, al menos, unas veinte horas. Se evidenció que, efectivamente, el metilfenidato mejoraba la hiperactividad y conductas disruptivas durante las clases y las conductas agresivas durante la comida y el recreo. También se incrementaron los tics vocales durante las clases y la comida. Los tics motores no se modificaron. Otro aspecto fue que la dosis que más afectó a los tics fue la prescripción de 0,3 mg/kg. Solo un niño experimentó incremento de los tics motores.

Si la investigación anterior se centró básicamente en la modificación de los tics con la prescripción del metilfenidato, **Lipkin y cols** (1994) lo que investigaron fue la incidencia de tics y discinesias⁶ en niños sin que presentaran estos trastornos antes del tratamiento con metilfenidato. La muestra comprendió 102 niños en tratamiento con psicoestimulantes con un diseño transversal⁷. La incidencia de movimientos anormales fue del 9%, uno de ellos había desarrollado un ST (0.8%). En la presentación de los tics o discinesias no influyó ni la edad, medicación (tipo de psicoestimulante), dosis, historia previa de tics ni los antecedentes familiares.

⁵ Se dice simple ciego cuando solo el investigador no conoce el tipo de tratamiento y doble ciego cuando ni el paciente ni el investigador conocen si se está tomando el medicamento o placebo (sustancia inactiva farmacológicamente).

⁶ Discinesias: movimientos anormales que se presentan, normalmente, con los neurolépticos.

⁷ Transversal: se estudia en un momento dado la presencia o no de tics. Los pacientes no se asignan aleatoriamente al estudio.



Las investigaciones anteriores, aunque no eran concluyente por su metodología, sí que pusieron en evidencia la necesidad de investigar con mayor profundidad las relación entre el metilfenidato, y los psicoestimulantes en general, y no solo la presentación de tics sino también evaluar los riesgos que implicaba su prescripción en niños con TDAH y con tics. Tal vez haya sido el equipo de **Gadow** el que más ha profundizado en este proyecto. A su investigación de 1992, se le añaden otras posteriores que, de alguna manera, han contribuido de forma definitiva a generar entre los profesionales la opinión que hoy tenemos acerca de la asociación **TDH /TICS /METILFENIDATO**. Estos investigadores replican el estudio del 92 (**Gadow y cols**, 1995) pero con una muestra mayor – 34 niños- y en las mismas condiciones doble ciego del anterior. Sus conclusiones son que, si bien mejoran las conductas de hiperactividad y disruptivas en el aula, así como la agresividad en todos los contextos, la administración de dosis bajas pueden empeorar los tics motores aunque en la mayoría de los niños no producía este empeoramiento. La dosis de mayor riesgo fue la de 0.1 mg/kg.

Otro aspecto interesante, que en nuestro país no tiene mucho sentido, es la comparación entre la anfetamina y el metilfenidato y el empeoramiento de los tics. La mayoría de los autores sostienen que el metilfenidato es mejor tolerado que las anfetaminas (**Castellanos y cols**, 1997).

Gadow y cols (1999) estudian nuevamente en un ensayo doble ciego controlado aunque de mayor duración – ocho semanas – los efectos del metilfenidato tanto sobre la semiología conductual como sobre los tics en una muestra de 34 niños. Posteriormente, ya de forma no controlada, aunque los evaluadores eran ciegos respecto al tratamiento, se evaluaron cada seis meses durante dos años. Las conclusiones a las que llegan estos investigadores fueron que, en términos generales, el tratamiento con metilfenidato en niños con tics comórbidos, era bastante seguro, aunque no en todos los casos. Por ello recomendaban que en los casos de comorbilidad se establezca una monitorización ya que existe la posibilidad de que en determinados casos los tics puedan empeorar.

Law y col (1999) realiza un estudio doble ciego y cruzado⁸ con metilfenidato frente a placebo. Al final de estudio quedaron 72 niños. Los resultados, a mi juicio, fueron sorprendentes: el 19,6 % de los niños con metilfenidato desarrollaron tics frente al 16,7% de los que tomaban placebo. Empeoramiento de los tics se presentó en el 33% de los niños con metilfenidato frente al 33% de los que tomaban placebo. Concluyendo, por tanto, que no hay diferencias entre el metilfenidato y el placebo (sustancia inactiva farmacológicamente) en cuanto al riesgo de desencadenar o empeorar los tics. Sin embargo, la mortalidad experimental⁹ fue mayor del 25 % por lo que a nuestro juicio las conclusiones hay que releerlas con suma precaución.

Quisiéramos concluir esta primera parte realizando un resumen de las diferentes posiciones que se han venido manteniendo. En primer lugar, aquellos que mantiene la ocurrencia de tics con los psicoestimulantes. Esta ocurrencia vendría acompañada de una agravación en aquellos que previamente los presentaban. Los investigadores que sustentan esta posición recomiendan la monitorización de los pacientes, especialmente los que ya presentaban la comorbilidad. En segundo lugar, los que no encuentran diferencias significativas y defensores que, frente a los riesgos, los resultados son significativamente mayores.

⁸ Cruzado: cuando todos los niños en estudio toman sustancia activa y placebo de forma alternativa.

⁹ Mortalidad experimental: casos que abandonan el estudio antes de terminar ésta.



Existe una tercera postura que defiende que la retirada de la medicación originaría la presentación o empeorarían los tics. Como investigación relevante de esta última postura queremos resumir la investigación de **Nolan y cols** (1999). Para estos investigadores en su trabajo a doble ciego y frente a placebo la supresión a medio y largo plazo del tratamiento con psicoestimulante no empeoran los tics.

Por tanto, parece que los hallazgos encontrados tienen, más que ver con características individuales que con la medicación propiamente dicha.

A partir de 2000.

Si hay una característica que defina el momento actual es el convencimiento en la mayoría de las publicaciones de que no solo hay que restarle importancia pronóstica a la aparición de tics durante el tratamiento con psicoestimulantes, sino que tampoco la presencia inicial de los mismos tampoco supone una contraindicación absoluta.

Sin embargo, esto no significa que debemos minimizar este problema. Hay investigaciones como la de **Guegant y col** (2000) que insisten que bastantes secundarismos al metilfenidato aparecen tardíamente y que la mayoría de los seguimientos en las investigaciones son excesivamente cortos. Aconsejan que las investigaciones debieran contemplar esta circunstancia.

Desde hace tiempo se ha intentado relacionar el TDAH, los tics y el trastorno obsesivo-compulsivo. En esta línea, un equipo alemán (**Moll y col**, 2001) estudia la posible relación entre los tics y el TDAH. Emplean la estimulación magnética cerebral con el objetivo de encontrar algún tipo de similitud funcional intracortical entre los pacientes con tics y los aquellos que padecen TDAH. En los niños que presentan tics, según estos autores, existiría un déficit en los mecanismos intracorticales de inhibición. El metilfenidato induciría esta disminución. Concluyen que en los niños hiperactivos ya existiría un déficit en los mecanismos de inhibición intracortical y el metilfenidato aumentaría este déficit traspasando el umbral que daría lugar a los tics.

En una revisión retrospectiva, **Varley y cols** (2001), llegan a la conclusión que el 8,3% de los niños con metilfenidato presentarán tics y que éstos aparecerían en los más jóvenes. Para estos investigadores los tics no guardan una relación dosis / dependiente. Por tanto, para ellos si mantienen la relación edad/dependencia. Esta opinión es mantenida por **Wolraich y cols** (2001). Estos últimos realizan un ensayo clínico controlado con metilfenidato OROS llegando a la conclusión que son un reducido número de niños los que presentan tics y aconsejando no retirarlo teniendo en cuenta el binomio beneficio/riesgo.

Debido a que se mantiene la polémica, el **Tourette's Syndrome Study Group** (2002) teniendo en cuenta, tanto la evolución de los tics en niños con metilfenidato, así como los beneficios que reporta su administración, defiende la posición de mantenerlo y, en los casos en donde se produzca un empeoramiento de los tics, asociar la clonidina.

Sin embargo, la situación no queda definitivamente resuelta como veremos en la revisión de **Kurlan** (2003) y de **Palumbo y cols** (2004). Para el primero, si bien la presencia de tics no contraindica la prescripción de psicoestimulantes, el mejor tolerado sería el metilfenidato. Los segundos realizan una revisión de tres ensayos clínicos controlados y dos no controlados. En los tres ensayos clínicos la presentación de tics fue indiferente entre el placebo (3,7%), el metilfenidato OROS (4,0%), y el metilfenidato de liberación rápida (2,3%). Tampoco encontraron relación entre la dosis



y la presentación de tics. Sin embargo, una vez más, encuentran que la presentación de tics tiene una estrecha relación con la historia personal y/o familiar de tics.

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta los conocimientos actuales respecto a los tics y psicoestimulantes, yo recomendaría lo siguiente:

- Cuando tengamos la necesidad de prescribir el metilfenidato y no existan antecedentes de tics, ni personales ni familiares, se realiza sin monitorización obligada.
- En el supuesto de antecedentes personales de tics o que presenta tics simples, se puede prescribir el metilfenidato, aunque con monitorización de los mismos en cuanto a topografía, cantidad y complejidad. Si estos se agravan, yo personalmente soy de la opinión de cambiar a la atomoxetina, antes de introducir la clonidina, debido a las hipotensiones que ésta produce.
- Cuando existan antecedentes familiares de tics también es recomendable la monitorización. Si se presentaran, adoptar la misma aptitud que en el punto anterior.
- Espero que este documento, sirva para que los padres sepan a que atenerse y se impliquen directamente en la responsabilidad que siempre conlleva la prescripción de medicación en pediatría.

BIBLIOGRAFÍA

- Borcharding y cols. Motor/vocal tics and compulsive behaviours on stimulant drugs: is there a common vulnerability? *Psychiatry Res.* 1990; 33 (1): 83-94.
- Bremness AB y col. Methylphenidate – induced Tourette syndrome: a case report. *Am J Psychiatry*, 1979; 136 (10): 1334-5.
- Castellanos FX y cols. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and doses. *J Am Acad Child Adolesc*; 1997; 36(5): 589-96.
- Denckla MB y cols. Tics following methylphenidate administration. A report of 20 cases. *JAM*, 1976, 29; 235, (13): 1349-51.
- Gadow KD y cols. Methylphenidate in hyperactive boys with comorbid tic disorder: II. Short-term behavioural effects in school settings. *Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31(3):462-71.
- Gadow KD y cols. School observations of children with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid tic disorder: effects of methylphenidate treatment. *J Dev Behav Pediatr*, 1995; 16(3): 167-76.
- Gadow KD y cols. Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(4):330-6.
- Golden GS. Gilles de la Tourette's syndrome following methylphenidate administration. *Dev Med Child Neurol*. 1974, 16(1): 76-8.



- Guegant G y col. Methylphenidate, tics et compulsions. *Encephale*, 2000; 26(2): 45-7.
 - Law SF y col. Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999; 38 (8): 944-51.
 - Lipkin PH y cols. Tics and dyskinesias associated with stimulant treatment in attention- deficit hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994; 148(8): 859-61.
 - Lowe y cols. Stimulant medications precipitate Tourette's syndrome. *JAMA* 1982, 26; 247, (12): 1729-31.
 - Moll GH y col. Transcranial magnetic stimulation in child and adolescent psychiatry: excitability of motor system in tic disorders and/or attention deficit hyperactivity disorders. *Kinder Jungenpsychiatr Psychother*, 2001; 29(4): 312-23.
 - Nolan, EE y cols. Stimulant Medication Withdrawal During Long-term Therapy in Children With Comorbid Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Chronic Multiple Tic Disorder. *Pediatrics*, 1999; 103; 730.737.
 - Pollack MA y cols. Gilles de la Tourette's syndrome. Familial occurrence and precipitation by methylphenidate therapy. *Arc Neurol*. 1977; 34 (10): 630-2.
 - Sverd J y cols. Methylphenidate treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in boys with Tourette's syndrome, 1098; 28 (4): 574-9.
 - Tourette's Syndrome Study Group. 2002.
 - Varley CK y cols. Emergence of tics in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medications. *Compr Psychiatry*, 2001; 42(3):228-33.
 - Wolraich y cols (2001). Randomized Controlled Trial of OROS Methylphenidate Once a day in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*; 2001; 108; 883-8892.
-