

# La patologització de la conducta infantil i el seu tractament farmacològic: una visió crítica des de la neurociència

FERRAN MARTÍNEZ-GARCIA (femartin@uji.es)  
Universitat Jaume I

## 1. Introducció

En les darreres dècades, en la nostra societat s'ha incrementat el catàleg dels anomenats trastorns del comportament presents en les noves edicions dels manuals de diagnòstic (DSM i CIE). Al País Valencià, com a la resta del món, molts d'aquests trastorns es diagnostiquen durant la infància i comporten tractaments amb fàrmacs psicoactius (psicofàrmacs). Per a ser efectiu, un psicofàrmac ha de traspasar la barrera hematoencefàlica i actuar sobre el sistema nerviós central. Per això, sotmetem el cervell de xiquets i xiquetes, encara en procés de maduració plàstica, a l'acció de drogues que poden alterar-lo de manera imprevisible i no sabem fins a quin punt reversible. Com a neurocientífics, això ens sembla d'allò més preocupant perquè, com discutirem al llarg d'aquest article, manquen estudis sobre l'efecte a llarg termini (fins a l'edat adulta) d'aquestes drogues, i els estudis en animals experimentals donen resultants si més no inquietants.

Idealment, la investigació i el desenvolupament de teràpies farmacològiques per al tractament de les malalties mentals o dels trastorns del comportament implicaria entendre, en primer lloc, l'etiopatogènesi de la malaltia, és a dir, quins circuits i sistemes neurotransmissors es troben alterats en la malaltia en qüestió i per què. Això ens permetria identificar possibles blancs farmacològics que, mitjançant el disseny de drogues específiques, donarien com a resultat possibles medicaments que caldria provar en animals experimentals i, en assajos clínics posteriors, en malalts.

Per sort o per desgràcia, la recerca biomèdica real és diferent d'aquesta visió idealitzada. Per a ajudar el lector a entendre la realitat de la investigació sobre malalties mentals, en la primera part de l'article revisaré la història del descobriment dels primers psicofàrmacs, els neuroleptics o antipsicòtics, i discutiré com l'estudi dels seus efectes farmacològics va generar les primeres hipòtesis (errònies però parcialment vigents) sobre la naturalesa de les malalties mentals greus, com ara l'esquizofrènia o la depressió major. A la llum d'aquesta història, en la segona part de l'article analitzaré l'ús de fàrmacs amfetamínics per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) durant l'edat infantil. Com veurem, novament s'empra un fàrmac del qual desconexem exactament els efectes centrals a llarg termini per a tractar un trastorn del qual ignorem la naturalesa i l'etiopatogènesi. Acabarem discutint les possibles raons de l'increment del diagnòstic i el possible sobrediagnòstic del TDAH i la responsabilitat que tots plegats tenim, pares i professionals dels sectors de l'educació i la salut, sobre l'impacte d'aquesta tendència sobre la salut mental present i futura dels nostres fills.

## 2. L'origen històric de la psicofarmacologia

### 2.1. El descobriment dels antipsicòtics

El químic Daniel Bovet (1907-1992) és conegut per haver sintetitzat els primers antibiòtics previs a la penicil·lina, les sulfamides, el descobriment de les quals (entre d'altres) li va valer el premi Nobel de Medicina en 1957. Però, a més, el 1937, Bovet va sintetitzar un antihistamínic per a combatre l'asma i altres reaccions al·lèrgiques, la fenotiazina, la qual en assajos amb animals va resultar massa tòxica per a ser emprada en medicina. Quasi quinze anys després, Paul Charpentier, químic de la companyia farmacèutica Rhône-Poulenc, va reprendre la investigació: va modificar la fenotiazina i, en afegir-li un residu clor, va obtenir la prometazina o clorpromazina (Ban, 2007). Per a comprovar els seus efectes i la seua toxicitat, Simone Courvoisier, aleshores la cap del laboratori de farmacologia experimental de Rhône-Poulenc (una dona, cap de laboratori d'una farmacèutica el 1950!), va administrar la clorpromazina a rates en dosis diverses. Com a bona observadora, a més de comprovar la baixa toxicitat de la clorpromazina (que permetia assajar-ne l'ús en pacients) Courvoisier va mesurar els possibles efectes d'aquesta substància sobre el comportament de les rates. En general, sota l'efecte de la clorpromazina les rates mostraven una manca de motivació, una espècie d'apatia. No sols disminuïa la seua activitat espontània sinó que, per exemple, les rates tractades tardaven més que les rates control a menjar si per aconseguir el pinso havien d'ascendir per una corda (exercici en què havien estat entrenades prèviament), però no si el podien aconseguir sense cap esforç. Igualment, aquesta substància eliminava les respostes d'aversió condicionada: les rates tractades responien menys que les rates control a un xiulet que predeïa una descàrrega elèctrica. Tanmateix, les respostes de por incondicionada no estaven afectades, és a dir, responien a un xoc elèctric administrat per sorpresa igual que ho feien les rates control. Tot i que els premis (menjar) o càstigs (xoc elèctric) provocaven respostes normals, sota l'efecte de la droga, l'animal no semblava motivat per aconseguir el premi o evitar el càstig. Aquesta mena d'assajos comportamentals són els que es fan servir ara com ara per a determinar les propietats neurolèptiques o antipsicòtiques d'un fàrmac en animals experimentals.

Però, en aquells temps, aquests resultats no se sabien interpretar. Senzillament, indicaven que la clorpromazina tenia efectes centrals (sobre el cervell), era un psicofàrmac. Conscient d'aquests efectes psicofarmacològics, Charpentier va enviar mostres de clorpromazina al cirurgià de la marina francesa Henri-Marie-Léon Laborit, qui va administrar el fàrmac (així, sense permisos ni consentiment informat) als seus pacients. L'objectiu de Laborit era aconseguir un estat d'hibernació o hipotèrmia que reduïra possibles complicacions postoperatòries. L'efecte esperat no va ocórrer, però els pacients mostraven una espècie d'apatia o desinterès que els tranquil·litzava sense donar-los massa somnolència, contràriament al que passava amb els barbitúrics (els tranquil·litzants de l'època) que donaven molta son. Laborit va convèncer els seus col·legues del servei de psiquiatria de l'hospital militar de Val-de-Grâce de Paris que tractaren amb clorpromazina un pacient de 24 anys (Jacques Lh.), psicòtic maníac molt agitat, incontrolable per les seues al·lucinacions i deliris. La injecció intravenosa de 50 mg del fàrmac va tenir un efecte tranquil·litzador

immediat, però transitori. Tot ajustant les dosis, els metges mantenien el pacient tranquil però despert, de manera que podia alimentar-se, netejar-se i vestir-se per si mateix. Per això, al llarg de les següents setmanes els metges li van administrar clorpromazina continuadament. Al cap de 20 dies, la millora era tal que van poder donar l'alta el pacient, aparentment curat de la seua psicosi. S'havia descobert el primer neurolèptic. Els assajos posteriors van demostrar que l'administració continuada de clorpromazina o haloperidol (un altre neurolèptic desenvolupat i comercialitzat anys després) eliminava les al·lucinacions i els deliris dels malalts amb psicosi.

Evidentment, aquests estudis no serien possibles avui en dia. Cap comitè d'ètica donaria permís per a un assaig clínic com aquest. No hi havia cap indicatiu que aquests fàrmacs tingueren efectes neurolèptics. Va ser mera casualitat. Es desconeixien els possibles efectes secundaris (per exemple, els problemes motors) els quals van sorgir immediatament. I, de fet, els resultats no eren explicables amb els coneixements de l'època.

## 2.2. Farmacologia dels fàrmacs antipsicòtics i la naturalesa de l'esquizofrènia

Van ser necessàries dècades de recerca per a elaborar una hipòtesi plausible sobre la base dels efectes antipsicòtics dels neurolèptics clàssics, com ara la clorpromazina i l'haloperidol. Mitjançant estudis experimentals bàsics *in vitro* i amb rosegadors, a finals dels anys 70, es va concloure que els antipsicòtics clàssics són antagonistes del neurotransmissor dopamina (inhibeixen o disminueixen el seu efecte) i que el seu efecte antipsicòtic està relacionat amb la seua afinitat pels receptors de la dopamina de tipus 2 o receptors  $D_2$ . Com més alta és aquesta afinitat, menor és la dosi efectiva (Seeman i altres, 1976).

D'aquest fet es va deduir que l'esquizofrènia i les psicosis eren causades per un excés d'activitat dels sistemes dopaminèrgics que es compensava amb antagonistes de dopamina, fet que es coneix com la *hipòtesi de la dopamina* de l'esquizofrènia. No obstant això, hi ha dades que confirmen i dades que contradiuen aquesta hipòtesi: *a)* en condicions basals, el cervell de pacients esquizofrènics presenta un percentatge més elevat de receptors  $D_2$  ocupats per dopamina que el cervell d'individus sans: sembla que l'activitat dopaminèrgica està incrementada en l'esquizofrènia; *b)* en el líquid cefaloraquídi dels malalts d'esquizofrènia hi ha menys dopamina i els seus metabòlits que en el d'individus sans: sembla que hi ha menys dopamina actuant en el cervell esquizofrènic que en el sa.

Les idees actuals de la malaltia suggereixen que l'esquizofrènia és una alteració del desenvolupament amb malformació cerebral apreciable amb estudis de neuroimatge. Comparant cervells de germans bessons, un dels quals és esquizofrènic i l'altre no, s'observa que en l'esquizofrènia hi ha dilatació dels ventricles cerebrals i disminució de la substància grisa del còrtex prefrontal, incloent-hi una reducció de l'arbre dendrític de les seues neurones i de la densitat d'espines d'aquestes. Això suggereix una atròfia general de parts del cervell esquizofrènic, una alteració del desenvolupament cerebral, tal vegada desencadenada per experiències o processos ocorreguts durant la infància tardana o adolescència (estrès, pubertat). Aquesta alteració morfològica ve acompanyada d'una funció disminuïda de l'escorça prefrontal dorsolateral durant l'execució de tasques cognitives (capítol 62 de Kandel i altres, 2013).

Aquesta malformació afecta diversos sistemes neuroquímics, no sols el dopaminèrgic. Així, drogues dissociatives com ara la fenciclidina (coneguda popularment com a «pols d'àngel»), que produeixen brots psicòtics, actuen antagonitzant els receptors del glutamat. Una alteració del desenvolupament del còrtex frontal provocaria una disfunció de les neurones glutamatèrgiques corticals que controlen els sistemes dopaminèrgics, alteraria la funció d'aquests, i causaria la psicosi (Javitt, 2007). Els antipsicòtics corregeixen les fabulacions i al·lucinacions derivades de la disfunció dopaminèrgica secundària, però no tracten la causa primària de la malaltia, probablement situada en zones del còrtex frontal dorsolateral que controlen els sistemes dopaminèrgics. I, segurament, l'efecte terapèutic no el produeix directament la seua acció antidopaminèrgica, sinó que la inhibició continuada dels sistemes dopaminèrgics provoca una sobreproducció compensatòria de receptors de dopamina, la qual cosa corregiria la simptomatologia. Això explica que l'efecte terapèutic dels neurolèptics no siga immediat, sinó que es requereixen dues o tres setmanes de tractament perquè les al·lucinacions i deliris remeten.

### 2.3. Riscos i beneficis dels psicofàrmacs

La història del descobriment dels antipsicòtics clàssics il·lustra el paper que ha tingut l'atzar i la casualitat en la investigació clínica en psiquiatria. L'acció farmacològica antidopaminèrgica dels neurolèptics es va descobrir després de vint anys d'ús sistemàtic d'aquests per a tractar la psicosi. Això va permetre elaborar, a posteriori, una hipòtesi sobre la naturalesa de l'esquizofrènia com una alteració de l'equilibri químic dels sistemes dopaminèrgics cerebrals. Estudis posteriors han demostrat que aquesta hipòtesi no és completament correcta, però aquestes drogues es continuen utilitzant, tot i que, com veurem, tenen molts riscos i efectes secundaris, i la seua eficàcia és sols parcial.

Els pacients que segueixen el tractament sovint presenten problemes motors semblants a parkinsonismes, dificultats de moviment i manca d'expressivitat facial, atribuïts a la inhibició de la via dopaminèrgica nigroestriatal, la qual degenera en la malaltia de Parkinson. En alguns casos, els efectes són més seriosos, en desenvolupar-se discinèsia tardana, un trastorn neurològic amb expressió incontrolable de moviments, corees o tics complexos a la cara, les extremitats o el cos. La raó no es coneix, però és possible que la cause una adaptació de les cèl·lules a la neurotransmissió dopaminèrgica disminuïda, ja que els símptomes remeten transitòriament en augmentar la dosi, i empitjoren en suspendre el tractament. Afortunadament, no és molt freqüent, i des de fa dècades es poden fer servir fàrmacs alternatius no dopaminèrgics, els anomenats neurolèptics atípics, que donen bons resultats sense provocar símptomes motors.

A aquest llistat d'inconvenients dels antipsicòtics clàssics, cal afegir-hi que no tenen efectes immediats, que són mal acceptats pels malalts i que no alleugen tots els símptomes de l'esquizofrènia. Són efectius amb els anomenats símptomes positius (al·lucinacions i deliris) però no amb els negatius (manca de motivació, activitat i parla, anhedonia i falta de reactivitat emocional), ni amb les alteracions de la cognició associades amb la hipofunció del còrtex prefrontal. Aleshores, per què es continuen fent servir aquests fàrmacs? Per què no es retiren del mercat? La resposta és que l'esquizofrènia és terrible, i els beneficis dels antipsicòtics superen els perjudicis. Prèviament al descobriment dels antipsicòtics, els

malalts mentals romanien de per vida en manicomis, sovint deshumanitzats (qui no recorda les terribles escenes d'*Algú va volar sobre el niu del cucut?*) atès que la seua malaltia no sols destruïa la seua vida (un 5% dels esquizofrèncics se suïciden) sinó també la del seu entorn familiar. Els malalts no tractats difícilment s'adapten a un entorn laboral i, com a conseqüència, en un alt percentatge es converteixen, encara avui en dia, en vagabunds. Les estadístiques indiquen que, als Estats Units d'Amèrica, el 30% dels ingressos hospitalaris estan encara relacionats amb l'esquizofrènia. Tot i els evidents riscos i problemes, els fàrmacs antipsicòtics són una taula de salvació per al malalt mental i la seua família.

### 3. L'ús de drogues excitants per al tractament del TDAH

Els psicofàrmacs excitants, l'amfetamina i la cocaïna entre aquests, es fan servir amb finalitat recreativa i terapèutica. Farmacològicament, aquestes drogues excitants es caracteritzen per inhibir la recaptació de la dopamina i, en menor mesura, d'altres monoamines (adrenalina i noradrenalina i/o serotonina). Això provoca una potenciació inespecífica de les sinapsis monoaminèrgiques. Els fàrmacs amfetamínicos són, per tant, agonistes dopaminèrgics inespecífics (potencien per igual l'activació de tots els receptors de la dopamina).

El fàrmac amfetamínic més utilitzat amb finalitats terapèutiques és el metilfenidat (MF). El MF és molt útil per al tractament de la narcolèpsia, una malaltia rara consistent en una son irreprimitible incompatible amb gran part de les activitats de la vida. Però, sens dubte, la principal aplicació terapèutica del MF és el tractament del TDAH. Aquesta darrera aplicació és la responsable de l'increment de prescripcions d'aquest fàrmac en un 65% en el trienni 2008-11, la qual cosa va provocar una despesa pública d'uns 70 milions d'euros en 2011 a tot l'Estat espanyol (Palomino i altres, 2015). Els (neuro)pediatres prescriuen amb freqüència creixent MF a infants en edat escolar (de vegades des dels cinc o sis anys).

L'acció farmacològica del MF fa preveure que, a més de l'efecte terapèutic sobre el TDAH (l'increment de la concentració), els amfetamínicos també produeixen supressió de la fam i del son (acció sobre circuits hipotalàmics i tegmentals pòntics específics), alteracions de la percepció olfactiva (efectes en els glomèruls dels bulbs olfactors), alteracions de la motivació, amb altes probabilitats de conductes addictives a dosis elevades (accions sobre les vies tegmentoestriatal i mesolímbica), i alteracions motrius com la hiperlocomoció, tics o estereotípies (moviments repetitius més o menys complexos) o conductes compulsives (accions sobre les vies nigroestriatal, tegmentoestriatal i mesolímbica). A causa de l'efecte antipsicòtic dels antagonistes de dopamina, és esperable que els agonistes puguin tindre un efecte propicòtic. Tot i que les dosis terapèutiques són baixes i l'ús de presentacions d'alliberament lent pot disminuir-los, els possibles efectes secundaris són suficientment perillosos i greus per a obligar-nos a tenir molta cura en l'administració de MF a nens (i adults).

Lògicament, aquests riscos han estat avaluats curosament. El treball més exhaustiu en aquesta línia és l'informe del NICE britànic (*National Institute for Health & Clinical Excellence*, 2007; revisat en 2013). El llistat d'efectes secundaris del MF enumerats en aquest informe inclou els indicats en el paràgraf anterior, així com l'augment de la pressió arterial i el risc d'aparició de crisis epilèptiques, la qual cosa recomana excloure els xiquets amb antecedents d'epilèpsia dels tractaments amb MF.

Ja hem vist, però, com alguns dels efectes dels psicofàrmacs no són immediats, sinó que, com en el cas de l'acció terapèutica dels antipsicòtics i antidepressius, apareixen després de setmanes de tractament, probablement a causa de la resposta plàstica del cervell a l'exposició continuada a la droga. Això implica riscos addicionals dels tractaments crònics, la possible existència d'efectes secundaris a llarg termini, difícils d'avaluar. L'informe del NICE explicita aquests riscos (pàg. 231): «Malgrat la gran quantitat de bibliografia que indica beneficis a curt termini de la medicació estimulants en infants amb TDAH..., encara és poc clar si l'equilibri risc-benefici recomana un tractament a llarg termini». Davant aquesta incertesa, ens proposem recórrer a dades experimentals en rosegadors per a explorar l'efecte del tractament crònic amb amfetamínic, incloent-hi el MF.

### 3.1. Efectes a llarg termini de drogues excitants en rosegadors: sensibilització

Des de fa vint anys, se sap que les amfetamines i la cocaïna, administrades crònicament, provoquen canvis a llarg termini de la resposta a aquests productes, fet que es coneix com a *sensibilització*. En concret, després de l'exposició continuada a aquestes drogues i d'un període d'abstinència, una única dosi de la droga provoca una resposta d'hiperlocomoció exagerada (l'animal es mou molt més que si prèviament no s'havia exposat continuadament a la droga; Figura 1):

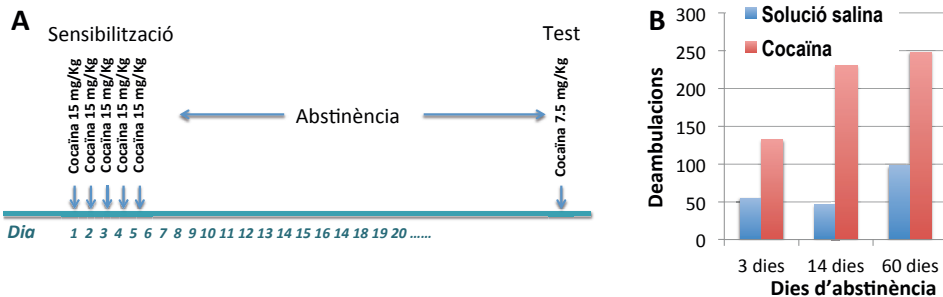


Figura 1. Resultats de l'assaig amb drogues excitants en rosegadors.

Com indica la figura 1, l'administració de cocaïna durant cinc dies provoca sensibilització fins i tot després de dos mesos d'abstinència, més d'una desena part de la vida de la rata. Altres estudis indiquen que l'amfetamina té efectes semblants (Nelson i Killcross, 2006). La pregunta és si el MF també desencadena canvis a llarg termini que donen lloc a una sensibilització comportamental.

#### 3.1.1. Metilfenidat, còrtex prefrontal i predisposició a la depressió

Lee i altres (2008) administraren 2,5 mg/kg de MF durant sis dies a rates adultes (una dosi equivalent neuroquímicament a la utilitzada en teràpia infantil de TDAH; Volkow i altres, 2001) i observaren que el MF provoca sensibilització mitjançant alguna modificació

duradora de la funció de l'escorça prefrontal (les lesions del còrtex prefrontal impedeixen la sensibilització). La naturalesa d'aquest canvi es desconeix, i no està clar si és beneficiós (augment d'atenció) o responsable d'efectes secundaris indesitjables.

Estudis posteriors han aclarit en part aquest assumpte. Carlezon i altres (2003) administraren MF en dosis terapèutiques durant 15 dies a rates preadolescents (20-35 dies d'edat) i analitzaren el comportament dels animals un mes després, ja adultes. Els resultats indicaven un efecte beneficiós, una aparent disminució del valor reforçant de la cocaïna (que contradirem després), i un de perjudicial: les rates tractades mostraven símptomes de depressió en l'anomenat test de natació forçada. Aquest test consisteix a forçar les rates a nadar: se'ls col·loca en un tub amb aigua del qual no poden eixir. Les rates normals naden durant molt de temps i proven d'escalar les parets per a fugir. En canvi, les rates depressives es rendeixen aviat, deixen de nadar i escalar, i romanen immòbils flotant en l'aigua. Els antidepressius augmenten el temps de natació i els intents de fugida, per la qual cosa la natació forçada és el test estàndard de l'efecte antidepressiu de drogues. Els resultats de Carlezon i altres (2003) suggereixen que el tractament crònic amb MF durant l'edat prepuberal afavoreix la depressió en la vida adulta. Això pot quadrar amb una modificació a llarg termini de la funció prefrontal, ja que la hipoactivitat de l'escorça prefrontal és la base de la depressió i d'altres alteracions de l'estat d'ànim (capítol 63 de Kandel i altres, 2013).

### 3.1.2. Drogues amfetamíniques i l'establiment de conductes obsessives

Amb la utilització d'un protocol de sensibilització amb D-amfetamina durant set dies (2 mg/kg diaris), Nelson i Killcross (2006) van descobrir un altre efecte dels amfetamínics. Els animals, rates adultes, es van entrenar en una tasca instrumental: si abaixaven una palanca, obtenien de premi gotes de líquid endolcit i aromatitzat. Els animals sensibilitzats abaixaven la palanca com els animals control (els quals havien rebut injeccions diàries de solució salina durant set dies) per a obtenir el premi, la qual cosa demostra que la sensibilització no impedia l'aprenentatge ni les propietats de reforç del premi.

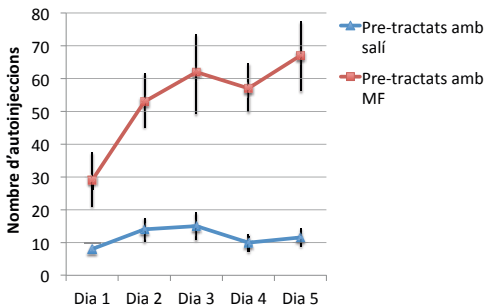
Aleshores, els autors sotmeteren els animals a dues maneres de devaluació del premi: *a)* abans del test instrumental els animals tenien accés a tot el líquid endolcit i aromatitzat que desitjaven fins que se saciaven (sadolament selectiu); *o b)* abans del test instrumental, els investigadors donaven el premi als animals, seguit de la injecció de LiCl, una substància que provoca nàusees, amb la qual cosa el premi s'associava al malestar, i es provocava un rebuig del premi (aversió condicionada a sabors). Els animals control no abaixaven la palanca per a obtenir el premi si havia estat devaluat. Però els animals sensibilitzats seguien abaixant la palanca fins i tot si el premi havia esdevingut aversiu per devaluació. Els autors interpreten aquests resultats com a indicadors que la sensibilització amb amfetamínics provoca la formació d'associacions estímulo-resposta inflexibles, respostes obsessivo-compulsives (abaixar la palanca) que es produeixen fins i tot si les conseqüències són indesitjables (un premi que ha esdevingut aversiu).

Tot i que, fins on nosaltres sabem, no s'ha replicat aquest experiment amb MF, els resultats són una seriosa advertència que el tractament crònic amb estimulants amfetamínics pot facilitar l'aparició de respostes obsessivo-compulsives.

### 3.1.3. Metilfenidat i vulnerabilitat a l'addicció

I acabem amb la discussió d'un altre efecte secundari preocupant del tractament amb MF. Els amfetamínics, com a inhibidors de la recaptació de dopamina, són drogues molt addictives. Ho són l'amfetamina, les metametamines (drogues de disseny) i la cocaïna. Ho és també el MF, tot i que les baixes dosis emprades i l'ús de presentacions d'alliberament lent disminueixen el risc d'addicció. L'estudi NICE (2013) suggereix una possible relació entre el TDAH i l'abús de substàncies addictives, tot i que no assenyalava cap relació amb l'ús terapèutic de MF. No obstant això, en les rates s'ha demostrat que la sensibilització de MF incrementa la vulnerabilitat a autoadministrar-se cocaïna.

Brandon i altres (2001) administraren MF en dosis terapèutiques (2 mg/kg/dia) durant set dies a rates adolescents (quatre setmanes d'edat). Dues setmanes després introduïen els animals en una caixa amb dues palanques: si abaixaven la palanca de control, rebien una injecció intravenosa de solució salina; si abaixaven l'altra, rebien una quantitat molt petita de cocaïna (75 µg).



En aquesta situació, els animals pretractats amb MF s'autoadministraven cocaïna moltes més vegades que els pretractats amb solució salina (Figura 2), i ho feien de manera mantinguda al llarg de dies successius. Els autors interpreten aquestes dades com a indicadors que el MF augmenta la vulnerabilitat dels animals a esdevenir addictes a la cocaïna.

Figura 2. Resultats de l'assaig amb metilfenidat sobre vulnerabilitat a l'addicció en rosegadors.

### 3.2. TDAH i metilfenidat: una visió crítica des de la neurociència

A la vista d'aquestes dades, cal repensar-se l'ús de MF per al tractament del TDAH. Com a mínim, és necessari avaluar l'efecte real del tractament crònic amb MF durant la infància, en un estudi longitudinal fins a l'edat adulta. Aquestes reflexions no són noves, però. En 1999 el grup cooperatiu MTA (*Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*) va dur a terme un estudi d'aquesta mena. En principi, l'MTA es va centrar en l'eficàcia del tractament analitzant una cohort inicial de 579 nens i nenes diagnosticats (de 7 a 9 anys), que es van distribuir en tres grups de tractament més un grup control:

- Tractament amb MF solament, amb dosis ajustades mitjançant avaluació a doble cec de l'efecte i avaluació d'efectes secundaris per part dels progenitors.
- Teràpia conductual intensiva (formació dels pares, intervenció amb els nens a l'escola i a un campus d'estiu especialitzat).
- Tractament combinat, MF més teràpia conductual intensiva.



- Tractament comunitari estàndard, com a grup control, el qual rebia un tractament no controlat per part del sistema de salut i/o de serveis socials.

Un primer article exposava els resultats de l'avaluació continuada dels nens per professionals durant els 14 mesos de l'assaig (MTA, 1999). En un segon article, Jensen i altres (2007) van fer un seguiment de la cohort de nens una vegada acabat l'assaig, fins als tres anys després de l'inici. Al cap de 14 mesos, la resposta als tractaments amb MF (medicament i combinada) era millor, tot i que els tractaments amb teràpia conductual (teràpia conductual i combinada) donaven més satisfacció parental. Al cap de 36 mesos, el resultat dels grups de tractament s'havia igualat. L'estudi longitudinal de la cohort de l'MTA després de vuit anys no dona resultats millors (Molina i altres, 2009): «El tipus o intensitat del tractament durant 14 mesos en la infància [...] no prediu el funcionament 6-8 anys després. Per contra, el pronòstic està relacionat amb l'evolució inicial dels símptomes del TDAH, independentment del tipus de tractament». És a dir, l'eficàcia real del tractament és dubtosa a llarg termini, la qual cosa ens hauria de fer encara més curosos en l'avaluació de l'equilibri cost-benefici de l'ús de MF per tractar el TDAH.

Hem d'acabar, per força, amb una reflexió sobre l'abast real del TDAH. Segons l'OMS, la prevalença mundial és del 5,3%, i d'un 5-7% a Espanya (Ministeri de Sanitat). Al Regne Unit les dades són disperses per als xiquets (3,62%) i les xiquetes (0,85%); suggereixen diferències intersexuals. Als EUA hi ha diferències notables entre grups ètnics, 5,65% en afroamericans, 4,33% en blancs anglosaxons i 3,06% en hispans. Però hi ha països, com ara Mèxic i Colòmbia, on la prevalença assoleix el 15-19%. Fins i tot un 5% de prevalença és una xifra que ens fa pensar en una pandèmia de TDAH. Però el que aquestes dades indiquen és que, segurament, els criteris diagnòstics no són homogenis i que, almenys a determinats països (al nostre?) hi ha una tendència a sobrediagnosticar el trastorn. Això està relacionat, sens dubte, amb la subjectivitat dels criteris diagnòstics. Copie l'enunciat A-1 (desatenció) de la versió en castellà del DSM-IV: «Presenta seis o más de los siguientes síntomas de falta de atención durante al menos 6 meses con una intensidad superior a la que normalmente manifiestan las personas de su misma edad».

L'avaluació es basa en un llistat de símptomes amb una redacció deliberadament ambigua que dificulta l'avaluació objectiva: «*No suele prestar atención a los detalles*», «*Le cuesta mantener la atención en tareas o actividades de tipo lúdico*», «*Le resulta complicado organizar tareas y actividades*». El qüestionari és transparent: és clar que respondre «sí» comporta diagnòstic de TDAH. I, en la vida real, el qüestionari el responen els pares o els mestres (Cardo i altres, 2007). Dit d'una altra manera, normalment el diagnòstic es fa vicàriament, a través d'un avaluador adult interposat al qual se li pressuposa coneixement de la conducta del nen, així com del comportament «normal» dels nens de la seua edat, i imparcialitat. Aquest últim és un punt crític, perquè el diagnòstic positiu sol implicar beneficis per a l'avaluador, pares (que es veuen reforçats quan se'ls acredita que no hi ha responsabilitat parental educativa, que es tracta d'una malaltia del nen) i mestres (possibilitat d'obtenir reforç educatiu a l'aula). I, en la mesura en què es recepte mediació, farmàcies i companyies farmacèutiques també se'n beneficien. Hi ha beneficis per a tots, excepte, tal vegada, per als nens.

En neurociència de la conducta no s'acceptaria mai un estudi que no estiguera basat en l'avaluació directa del comportament, mitjançant la quantificació per un observador objectiu

i ignorant de les condicions de l'experiment. No és fàcil d'entendre que per a un diagnòstic que pot comportar un tractament crònic de nens amb psicofàrmacs amb possibles efectes secundaris a curt i possiblement a llarg termini, es facen servir criteris menys exigents que en neurociència experimental.

## BIBLIOGRAFIA

- BAN, T.A. (2007): «Fifty years chlorpromazine: a historical perspective», *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(4), 495–500.
- BRANDON, C.L. i altres (2001): «Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats», *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 651-661.
- CARDO, E. i altres (2007): «Valor predictivo de los criterios del DSM-IV en el diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad y sus diferencias culturales», *Revista de Neurologia*, 44 (Supl. 2), 19-22.
- CARLEZON, W.A. i altres (2003): «Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats», *Biological Psychiatry*, 54, 1330-1337.
- JAVITT, D.C. (2007): «Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, n-methyl-d-aspartate receptors, and dopamine–glutamate interactions», *International Review of Neurobiology*, 78, 69-108.
- JENSEN, P.S. i ALTRES (2007): «3-year follow-up of the NIMH MTA study», *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 989-1002.
- KANDEL, E.R. i altres (2013): *Principles of Neural Science*, New York, McGraw-Hill Medical.
- LEE, M.J. i altres (2008): «Methylphenidate sensitization is prevented by prefrontal cortex lesion», *Brain Research Bulletin*, 76, 131-140.
- MOLINA, B.S.G. i altres (2009): «The MTA at 8 years: Prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study», *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(5), 484-500.
- MTA CO-OPERATIVE GROUP (1999): «A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder», *Archives of General Psychiatry*, 56, 1073-1086.
- NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (2007, 2013): «Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults», *The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists*, London, British Psychological Society.
- NELSON, A. i S. KILLCROSS (2006): «Amphetamine exposure enhances habit formation». *Journal of Neuroscience*, 26, 3805-3812.
- PALOMINO, M.D. i altres (2015): «Análisis del consumo de metilfenidato y atomoxetina en Andalucía desde 2008 a 2011 y comparativa con el consumo en España en el mismo periodo», *Farmacéuticos Comunitarios*, 6 (Supl. 1).
- SEEMAN, P. i altres (1976): «Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors», *Nature*, 261, 717-719.
- VOLKOW, N.D. i altres (2001): «Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increases extracellular dopamine in the human brain», *Journal of Neuroscience*, 21, 121.

**BIONOTA****Ferran Martínez-Garcia**

Nascut a Borriana el 1961, és Catedràtic de Fisiologia a l'UJI on imparteix, entre d'altres, els continguts d'Histologia del Grau de Medicina. Doctor per la UVEG (1988), va fer estades postdoctorals a la Vrije Universiteit d'Amsterdam i al Departament de Neurociències de la Universitat del País Basc. En retornar, va fundar el Laboratori de Neuroanatomia Funcional Comparada de la UVEG. La investigació del seu grup intenta aclarir les bases cerebrals de la conducta i els seus trastorns, tot centrant-se en l'amígdala, el centre neural de les emocions i dels comportaments socials motivats. El resultat són uns 80 articles i capítols de llibre en editorials internacionals de prestigi, i la formació d'investigadors doctorals que ara treballen en diverses universitats i centres d'investigació a l'Estat i a l'estranger. Ha estat director i fundador del Màster Oficial en Neurociències Bàsiques i Aplicades i del Doctorat de Neurociències de la UVEG. Actualment continua les seues investigacions a la UJI, col·laborant amb investigadors de diverses universitats espanyoles i universitats i centres d'investigació del Regne Unit, Alemanya i França.