
Uso de la farmacogenética en el diagnóstico diferencial. A propósito de un caso

JC. García Palomeque^{a,b}, JL. Alloza^b

^aPediatría. CS San Telmo. Distrito Sanitario Jerez. Jerez de la Frontera. Cádiz.

^bProfesor de Farmacología, Farmacólogo Clínico. Departamento de Farmacología.
Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9:47-50

Jesús Carlos García Palomeque, jesusgarpa@hotmail.com

Resumen

Presentamos el caso clínico de un niño de 8 años con un trastorno por déficit de atención e hiperactividad que desarrolló un cuadro clínico compatible con psicosis después del uso de metilfenidato en dosis terapéutica. Ante tan grave reacción adversa se le realizó un estudio farmacogenético para intentar dilucidar la causa de dicha reacción. Se estudiaron los alelos 3*, 4*, 5* y 6* de la enzima CYP2D6 por amplificación en PCR buscando si el paciente era un metabolizador pobre.

Caso clínico: varón de 8 años sin antecedentes de interés que, tras el uso de metilfenidato en dosis de 5 mg/día durante dos años tiene una buena respuesta clínica y un rendimiento escolar adecuado. Acude a la consulta ambulatoria por presentar un cuadro de hipotonía, bradipsiquia y dificultad en la articulación de la palabra, alternando con vómitos y desconexión del medio. Se deriva a urgencias hospitalarias donde, tras la supresión de la medicación, la sintomatología remitió hasta desaparecer. Todos los estudios complementarios fueron normales (hemograma, bioquímica, punción lumbar, electroencefalograma y resonancia magnética nuclear). Cuatro semanas después de este evento el paciente reinició la medicación reapareciendo el cuadro clínico, que desapareció tras su supresión.

La normalidad del estudio genético descarta una alteración farmacocinética relacionada con la reacción adversa. Este efecto secundario probablemente se deba al uso prolongado de metilfenidato y a los niveles de dopamina mediados por CYP2D6.

Palabras clave: Farmacogenética, Metilfenidato, Trastorno por déficit de atención/hiperactividad, Reacción adversa.

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo. El estudio genético de este trabajo ha sido financiado por el Departamento de Farmacología de la Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.

Abstract

We present the clinical case of an 8 year old child with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), who developed a psychopathological disorder compatible with acute psychosis after two years of using therapeutic doses of methylphenidate. We performed a pharmacogenetic study in order to find the cause of the serious adverse reaction. Biochemical amplification by PCR of CYP2D6 and its alleles, 3*, 4*, 5* and 6* was done to find if the reaction was toxic, if the patient had a poor metabolizer genotype. Clinical case: an 8 year old male patient, without antecedents, who was being successfully treated for two years with methylphenidate at 5 mg/day orally for ADHD, with goodscholastic results as well. The patient went to ambulatory emergency complaining of hypotonia, bradypsychia and difficulty articulating words with intervals of verbosity, speech disconnected with reality and having periods of complete verbal absence. The patient was admitted in the pediatric unit. After suspending medication, the clinical symptoms improved until they disappeared. Blood profile as well as biochemical complementary tests were normal. A nuclear magnetic resonance (NMR) did not reveal organic alteration which could have explained the symptoms. EEG was also normal. After rechallenge, one month after the first event, the boy developed the same symptoms. A CYP2D6 genotype analysis was done (3*, 4*, 5* y 6* alleles) where we found him to be a normal metabolizer. This discards a pharmacokinetic alteration of genetic origin, which could explain an abnormal reaction to methylphenidate. This adverse reaction could be due to the prolonged use of this drug and the action of CYP2D6 in the levels of dopamine.

Key word: Methylphenidate, Attention-deficit hyperactivity disorder, Pharmacogenetics, Adverse reaction.

Introducción

El trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos psiquiátricos infantiles de mayor prevalencia: el 3-10% de los niños lo padece. Afecta de forma significativa a su conducta, al rendimiento escolar y a las relaciones del niño con la familia, los compañeros y los profesores¹.

En la farmacoterapia de esta entidad se utilizan como medicamentos de primera línea los fármacos estimulantes. El metilfenidato es el más estudiado. Se ha reunido una gran experiencia en su utilización con una eficacia terapéutica demostrada². Se han descrito reacciones adversas en

relación con la toma del metilfenidato en el sistema nervioso central (SNC) en dicho trastorno, aunque son muy raras (< 1/10.000), tales como hiperactividad, convulsiones, depresión transitoria, pérdida de apetito, falta de humor, nerviosismo, etc.

Diferentes enzimas como el citocromo P-450 participan en el metabolismo de los fármacos o bien en la acción de éstos en la diana molecular, o en sus mediadores, de forma que un déficit de actividad o un incremento de ésta genéticamente determinados pueden modificar la respuesta individual a los fármacos. Detectar estos cambios es la función de la far-

macogenética³. Presentamos un caso de psicosis en un niño con TDAH que consumió metilfenidato durante dos años y al cual se le realizó un estudio farmacogenético de la actividad de la enzima CYP2D6.

Caso clínico

Paciente varón de 8 años con TDAH en tratamiento con metilfenidato 6 mg desde hace dos años con una buena respuesta y un rendimiento escolar adecuado. No presentó otros antecedentes de interés, salvo un cuadro de gastroenteritis viral en días previos que fue autolimitado.

Acudió a la consulta de pediatría por presentar un trastorno inhabitual de la conducta, ansiedad, llanto fácil y constante junto con inexpresividad, además de hipotonía, bradipsiquia así como dificultad al articular palabras. El paciente presentaba alternancia entre verborrea y desconexión de la realidad con ausencia total de lenguaje; fue derivado a urgencias hospitalarias.

El paciente fue ingresado en observación en el hospital y, tras suspender la medicación, remitió la sintomatología. Se le practicó punción lumbar y electroencefalograma que fueron normales. El hemograma y la bioquímica sanguínea también. Un estudio de resonancia magnética craneal fue normal. Fue diagnosti-

cado de probable reacción adversa a metilfenidato.

Semanas después acude de nuevo a la consulta de pediatría en su centro de salud pues tras el reinicio de la medicación presentó los mismos síntomas, que desaparecieron nuevamente con la suspensión del fármaco.

Un estudio genético de CYP2D6 fue realizado con genotipado de los alelos (3*, 4*, 5* y 6*) y se encontró que era un metabolizador normal. La normalidad de este estudio descartó una alteración farmacocinética que pudiera explicar una anormal reacción al metilfenidato. Por tanto, esta reacción adversa podría explicarse con el uso prolongado de éste.

Discusión

En este caso, tenemos un cuadro clínico compatible con una reacción psicótica que parece ser secundario al uso prolongado de metilfenidato. Descubrir el mecanismo de acción de una reacción adversa es difícil. La aparición de esta reacción adversa ya es conocida en niños que presentan un uso prolongado⁵.

En este caso, el genotipo del niño era el de un metabolizador normal; si éste hubiera sido metabolizador pobre, probablemente la susceptibilidad a la aparición de esta reacción hubiera sido mayor. La isoforma CYP2D6 de esta

isoenzima puede metabolizar el metilfenidato y un déficit de ella incrementaría los niveles plasmáticos de éste favoreciendo así su toxicidad. También esta isoenzima actúa a nivel cerebral disminuyendo los niveles de dopamina neuronales. La presencia de un déficit genético de dicha isoenzima (metabolizador pobre) incrementaría los niveles cerebrales de dopamina, favoreciendo la susceptibilidad cerebral del niño que consume metilfenidato y facilitando así la aparición de reacciones adversas⁴.

Realizamos el estudio de los alelos 3*, 4*, 5* y 6*, pues éstos han sido los involucrados en la falta de respuesta clínica o bien en la aparición de reacciones adversas.

Se conoce que el metilfenidato inhibe el citocromo P-450⁴. Por ello, son espe-

rables unos niveles de dopamina cerebrales por encima de lo normal (en condiciones fisiológicas) con el uso de 5 mg de dicho fármaco.

Respecto a la valoración farmacológica del caso, una vez descartada la causa orgánica, los síntomas descritos pueden corresponder a una reacción adversa medicamentosa. En un estudio de causalidad realizado con la escala de Naranjo resultó ser una reacción medicamentosa posible.

Una buena actitud preventiva, en el caso del uso prolongado de dicho fármaco en niños, sería disminuir la dosis a la mínima que ocasione una remisión completa de los síntomas o bien cambiar a otra alternativa terapéutica para no prolongar su uso en el tiempo.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder and committee on quality improvement. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108:1033-44.

2. Greenhill LL, Finding RL, Swanson JM. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002;109:E39.

3. Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB. Priorities and standards in pharmacogenetic research. *Nat Genet*. 2005;37:671-81.

4. Baird R. Methylphenidate and the cythochrome P450 system. *Can J Psychiatry*. 2003;48:425-6.

5. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consulta de Ficha Técnica de Medicamentos [actualizado el 06/11/2006; consultado el 15/11/2006]. Disponible en <https://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>