

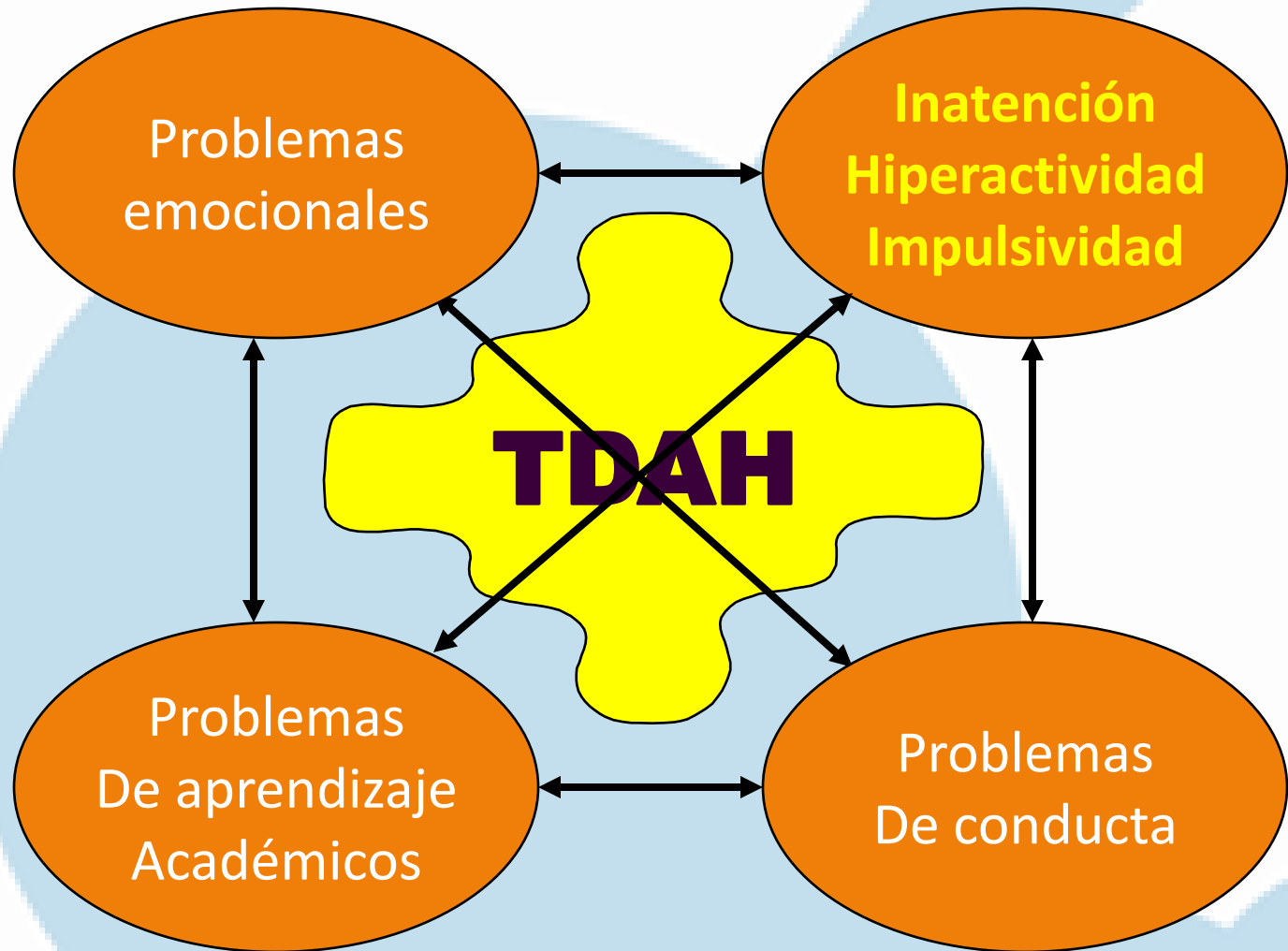
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL TDAH



PUNTOS A TRATAR

- Tratamiento multimodal: combinación de tratamiento farmacológico y tratamiento conductual.
- Indicaciones del Tratamiento Farmacológico
- Tipos de Tratamiento Farmacológico:
 - Fármacos Estimulantes: farmacocinética, farmacodinámica y eficacia. Interacciones farmacológicas y efectos adversos
 - Fármacos No estimulantes: farmacocinética, farmacodinámica y eficacia. Interacciones farmacológicas y efectos adversos
 - Tratamientos farmacológicos de segunda línea.
- Uso a largo plazo. Suspensión del tratamiento.
- Mitos y Prejuicios y Errores sobre el Tratamiento Farmacológico

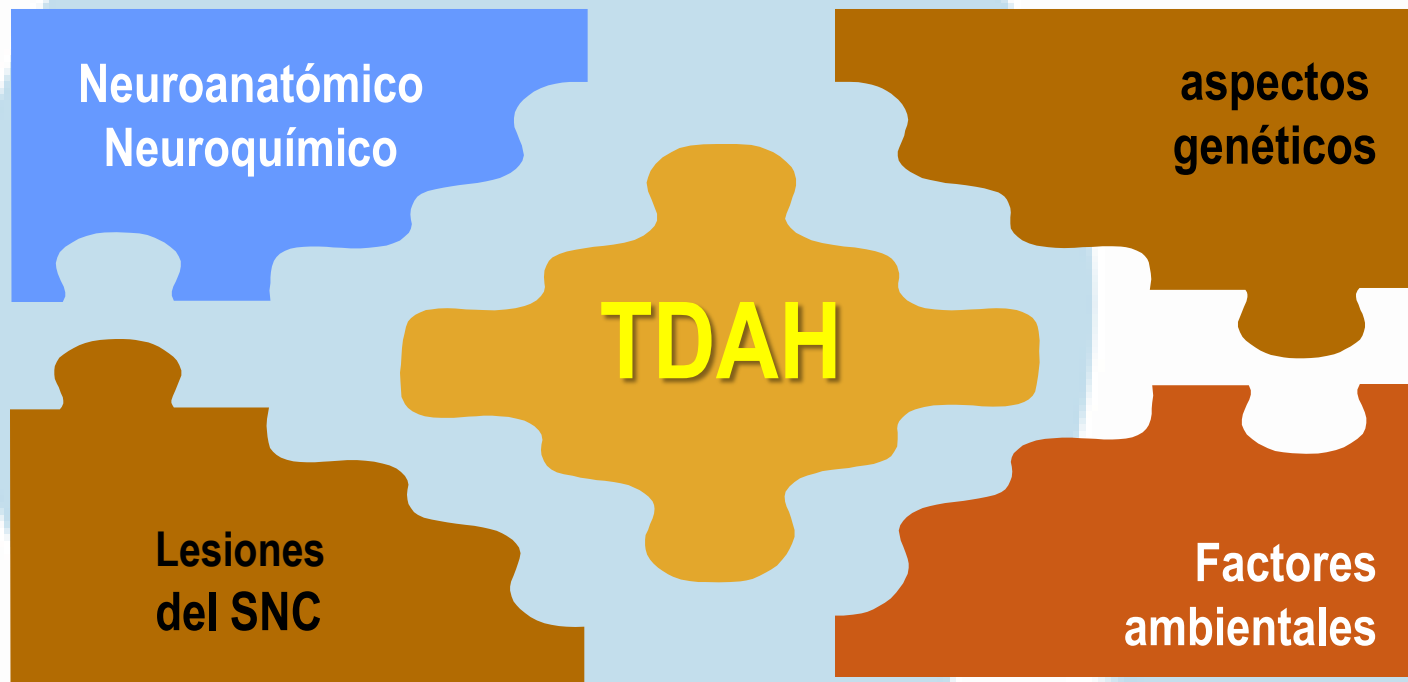
Objetivos Sintomáticos semi-específicos



Objetivos Potenciales Causales

Etiología del TDAH

El TDAH es un trastorno conductual heterogéneo con múltiples etiologías posibles.



Etiología del TDAH.

Hipótesis MultiFactorial

Factores Genéticos
(DRD4,DAT1,DRD5,DAT5)

Riesgo Cuantitativo

Factores Ambientales

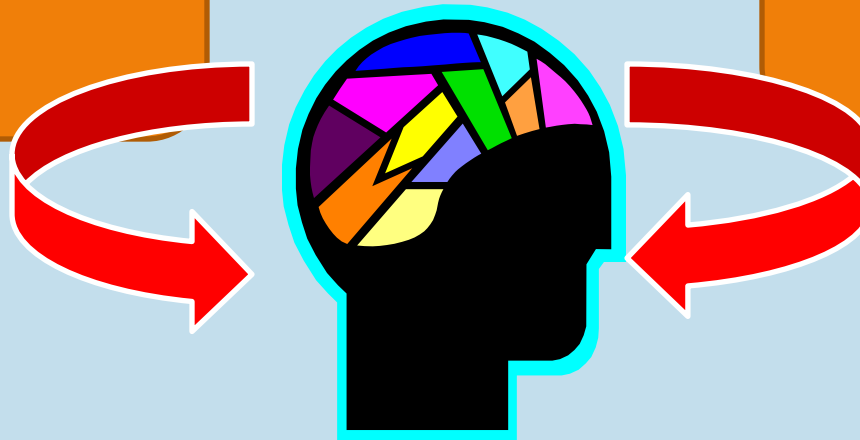
(no específicos de TDAH)

- Prenatales
- Perinatales
- Postnatales

80%

HEREDABILIDAD

(Faraone,Perlis,2005)



Influencia en la maduración cerebral

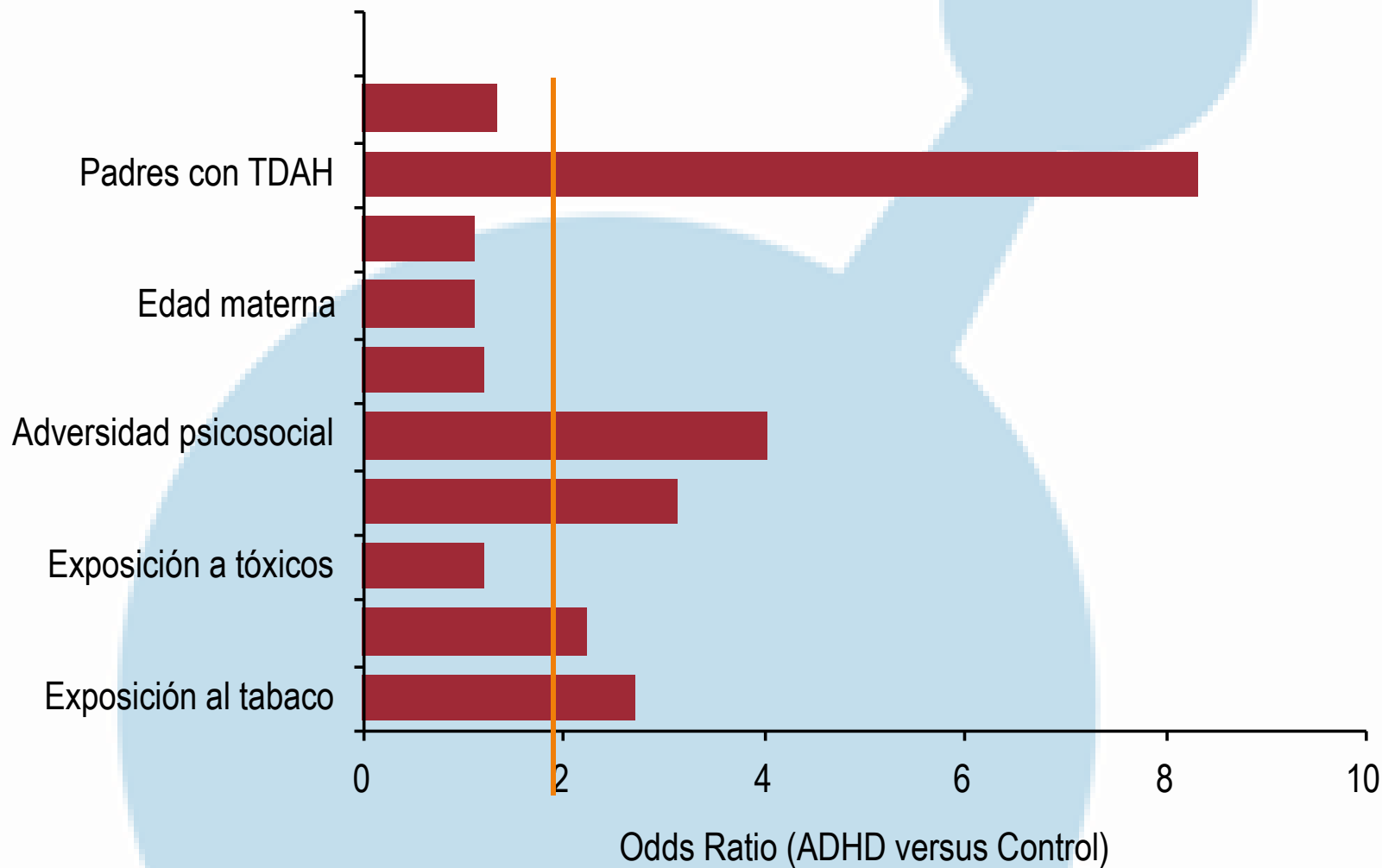
Alteraciones Neuroanatómicas/ Alteraciones Neuroquímicas

TDAH = TRASTORNO NEUROBIOLOGICO

Etiología del TDAH

- Es un Trastorno de **origen Biológico**.
- Etiología **Multifactorial**: hay múltiples caminos para llegar al TDAH y en **distintos individuos** confluirán la influencia de distintos factores de riesgo.
- La predisposición a padecer síntomas de TDAH forma parte de la **constitución** de determinadas **personas**.
- El hecho de tener o no tener TDAH forma parte del individuo **desde su nacimiento**.

Factores de riesgo pre y perinatales

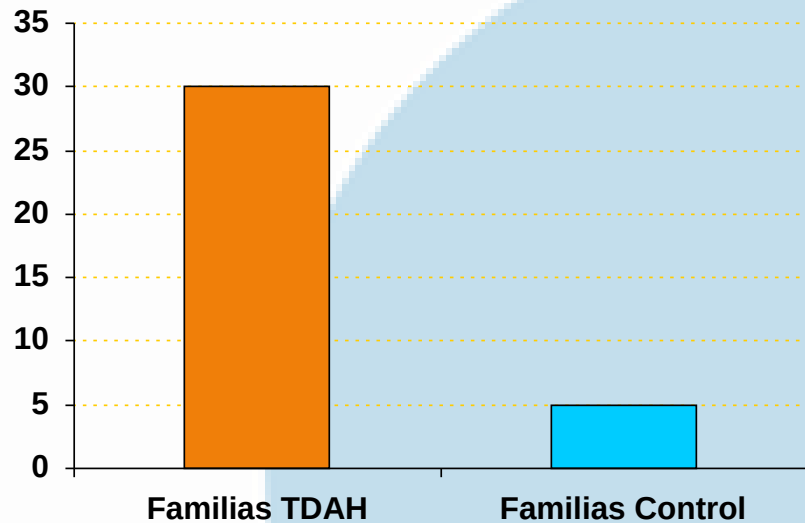


Riesgo de padecer TDAH en hijos de un padre afecto: 60-90%

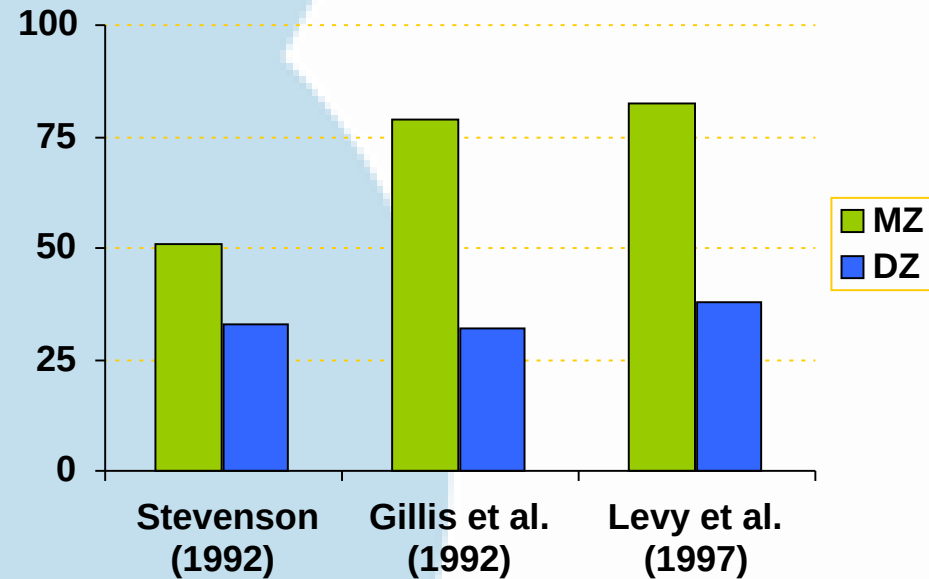
Brookes et al,2006;Waldman y Gizer,2006

Estudios genéticos en el TDAH

% agregación familiar



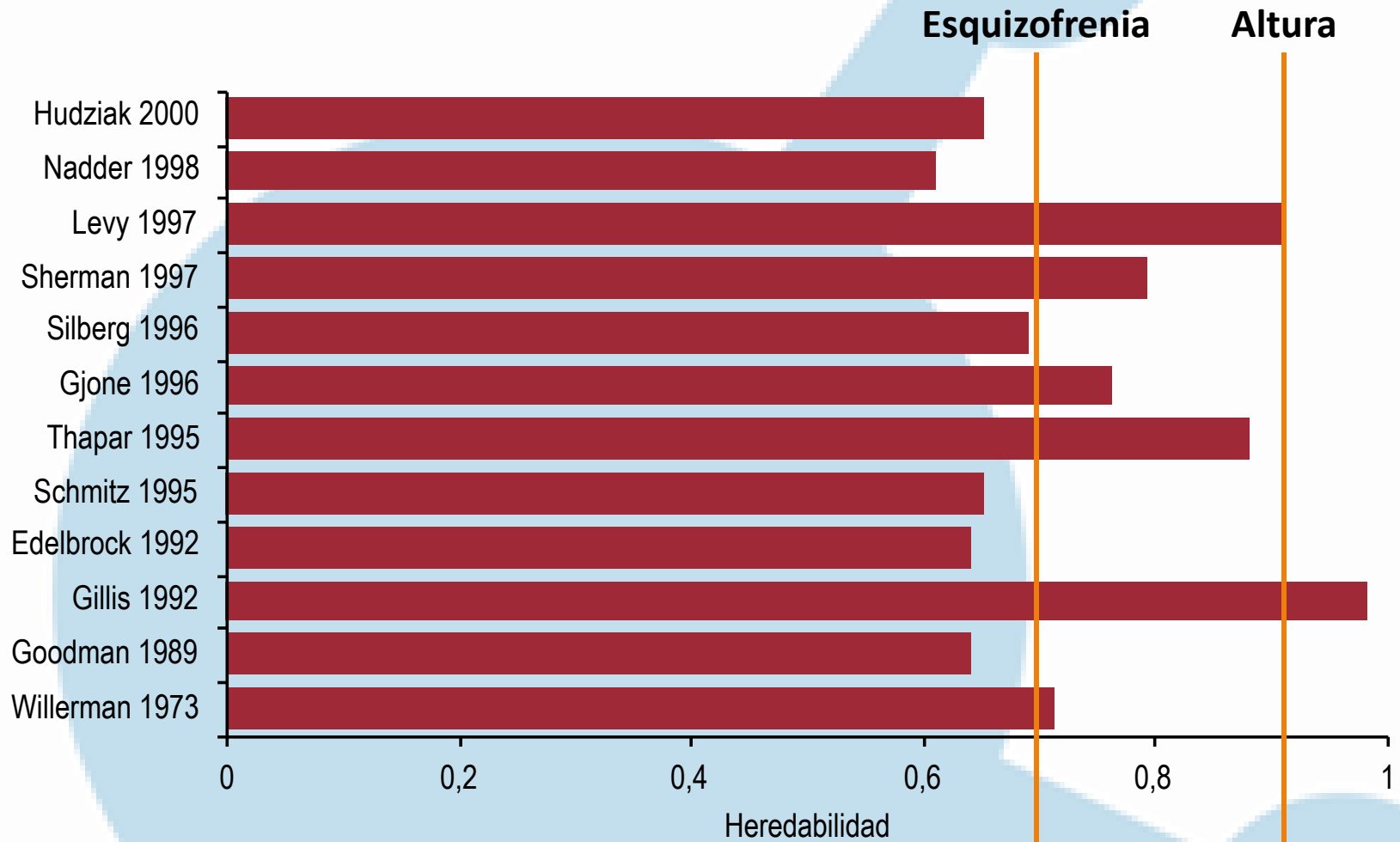
% concordancia en gemelos



Biederman et al, 1990

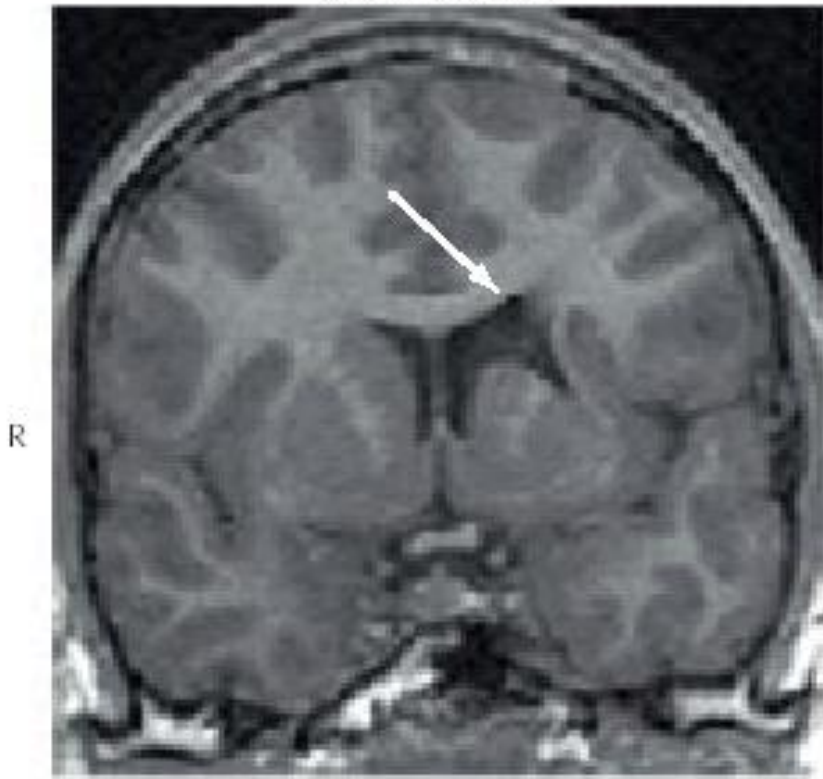
Concordancia mayor en MZ (50-80%)
Frente a DZ (30-40%)

Heredabilidad del TDAH

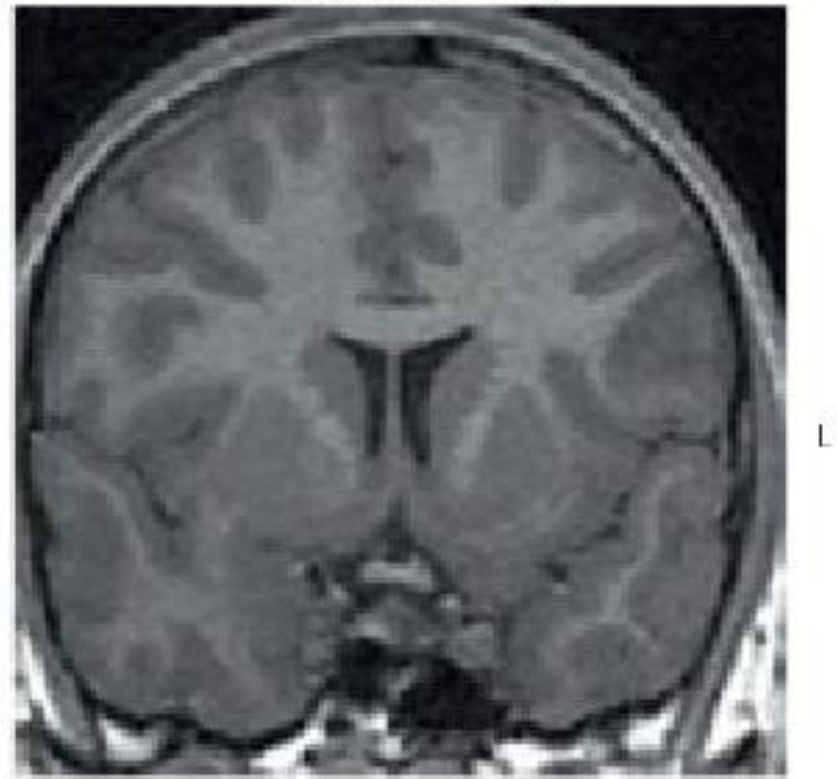


Anatomic Brain Abnormalities in MZ Twins Discordant for ADHD

Affected Twin



Unaffected Twin

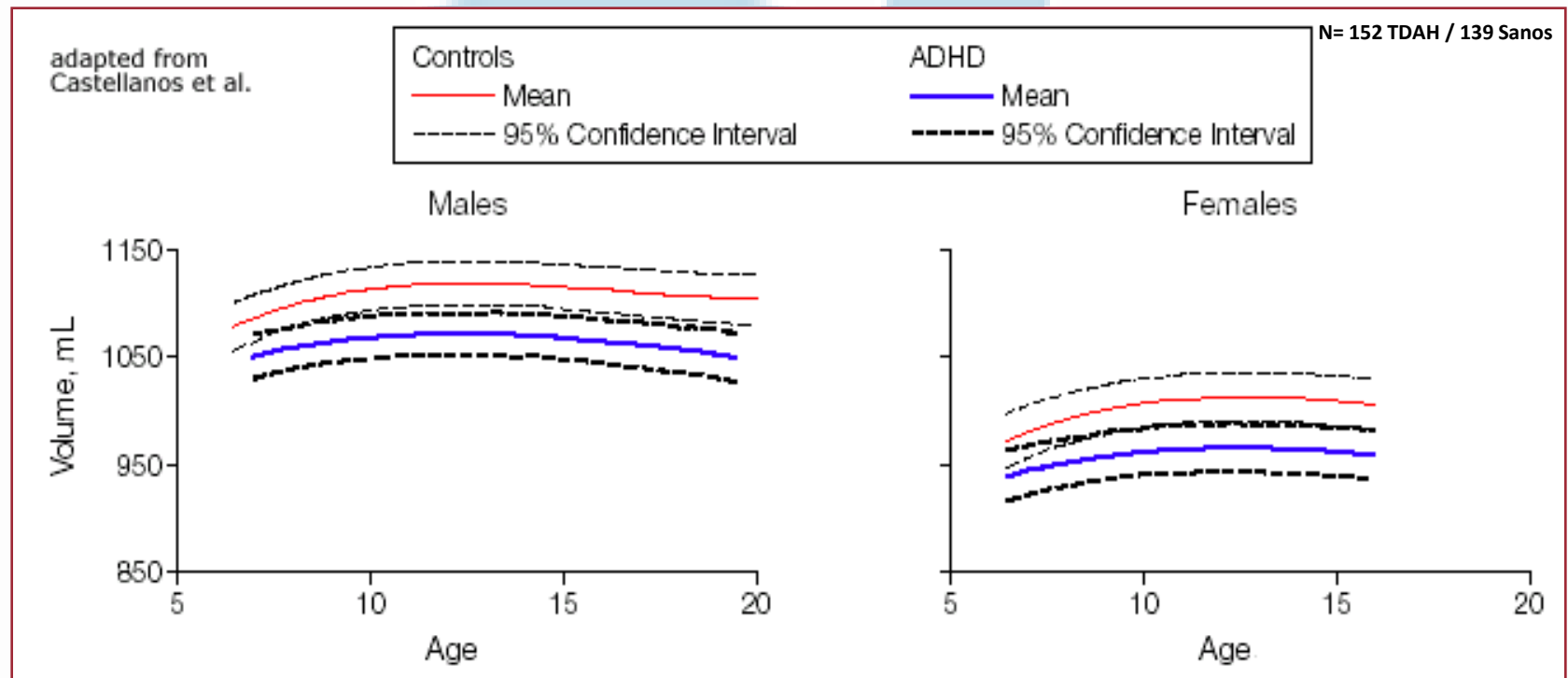


15 year old Male Twins

Castellanos et al., AJP, 2003

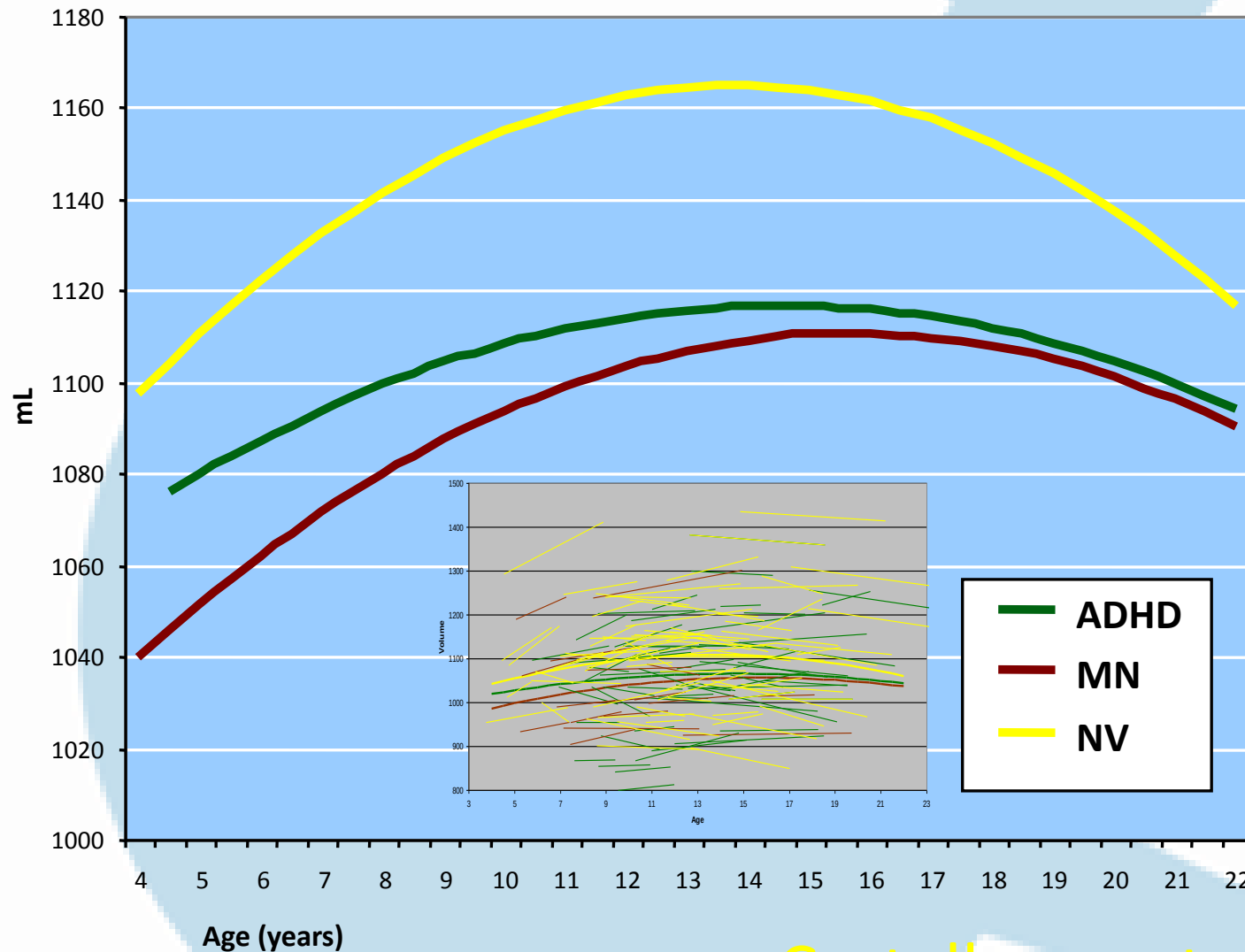
Prefacio 2:

El volumen cerebral aumenta hasta la edad adulta
Pero es menor en el TDAH



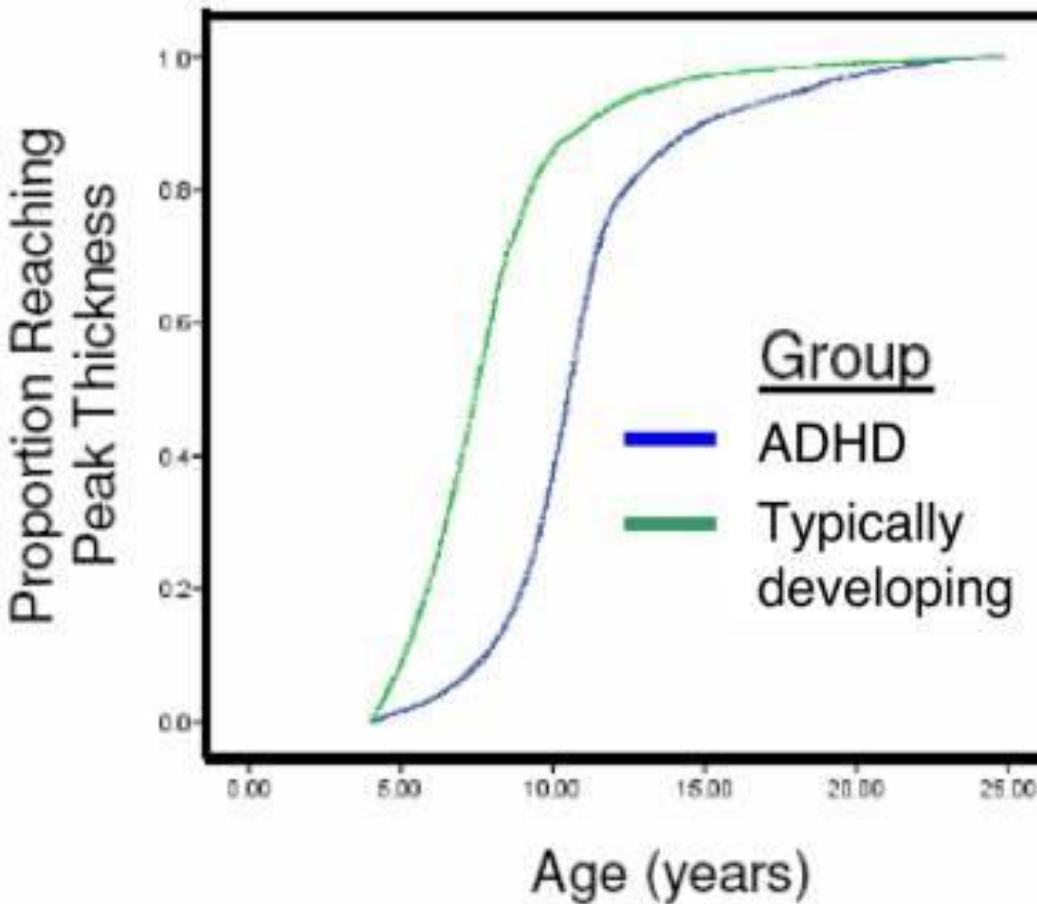
Castellanos et al, 2002

Total Cerebral Volume in **Healthy Controls**, **Medicated ADHD**, and **Initially Unmedicated ADHD**

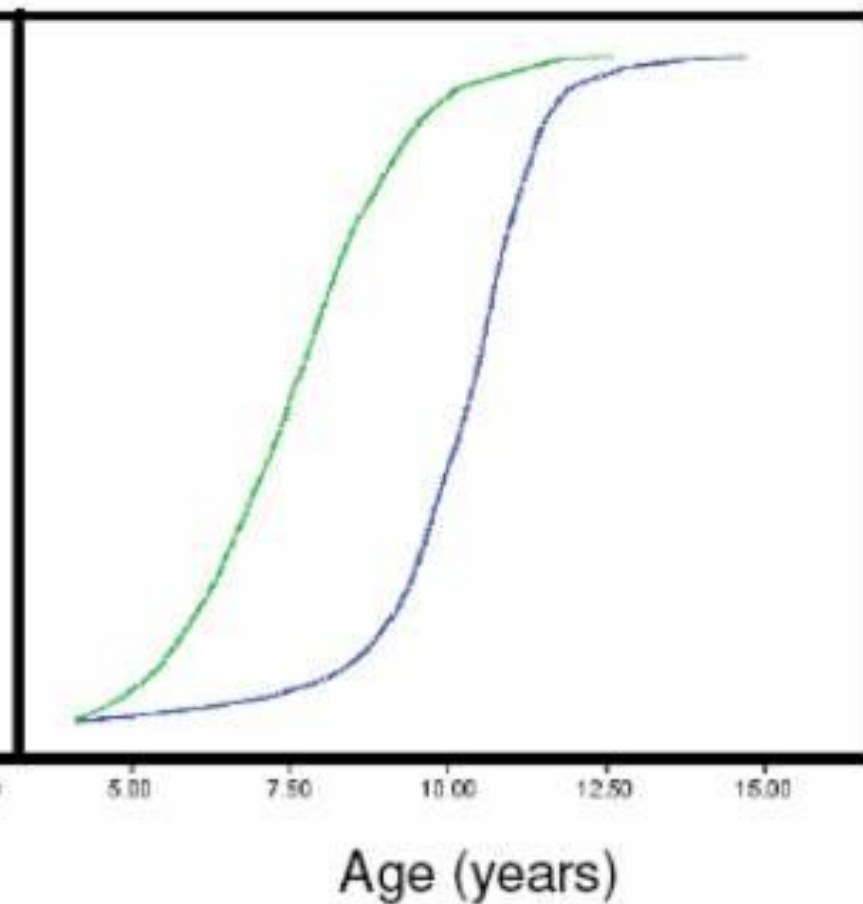


Castellanos et al, 2002

All Cortical Points



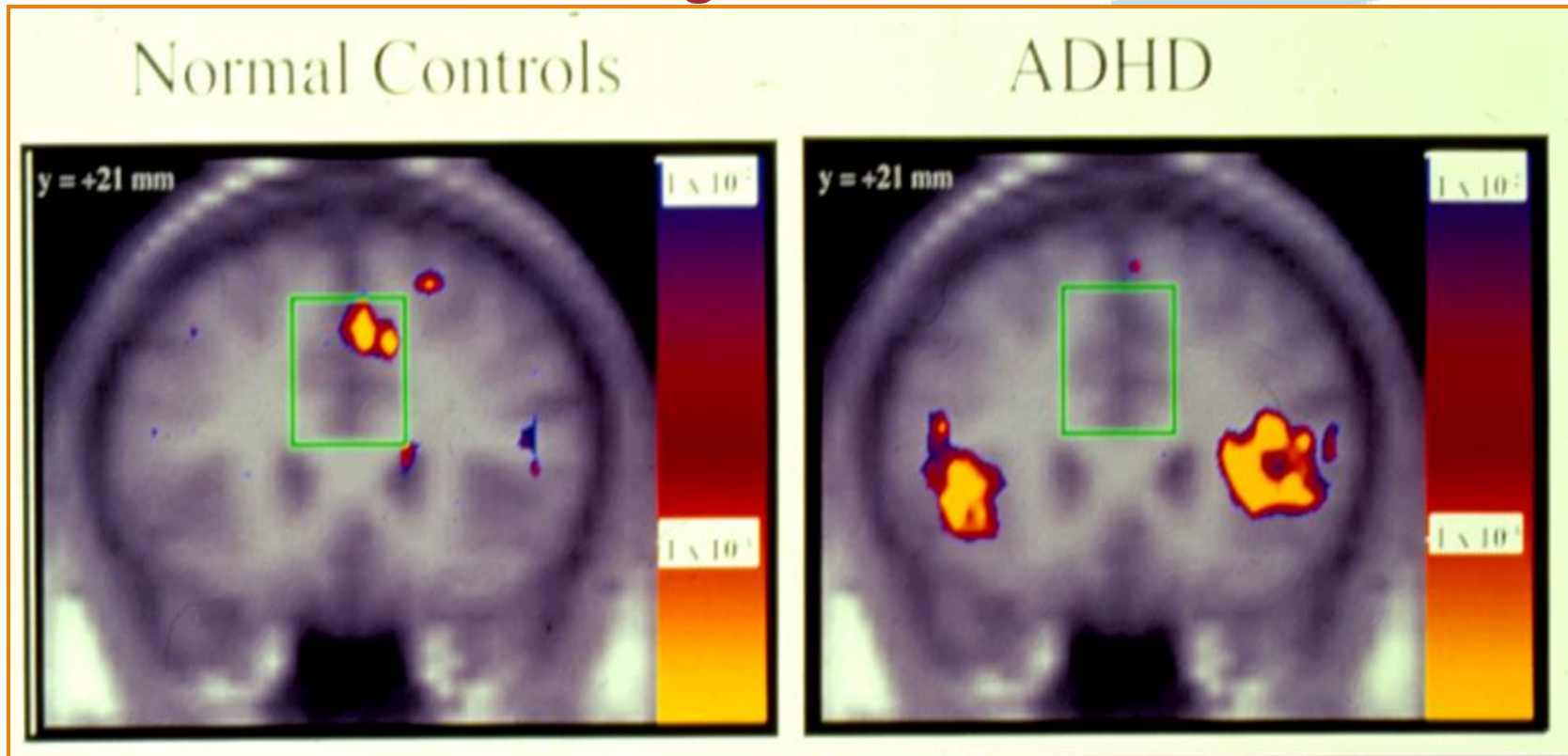
Prefrontal Cortex



Curvas de Kaplan-Meier: puntos corticales que han alcanzado el máximo grosor cerebral con la edad. La edad media a la que el 50% de los puntos alcanza su máximo difiere en grupo TDAH versus control

Actividad metabólica cortical

Reducción Anterior de actividad en Circunvolución Cingulada en TDAH



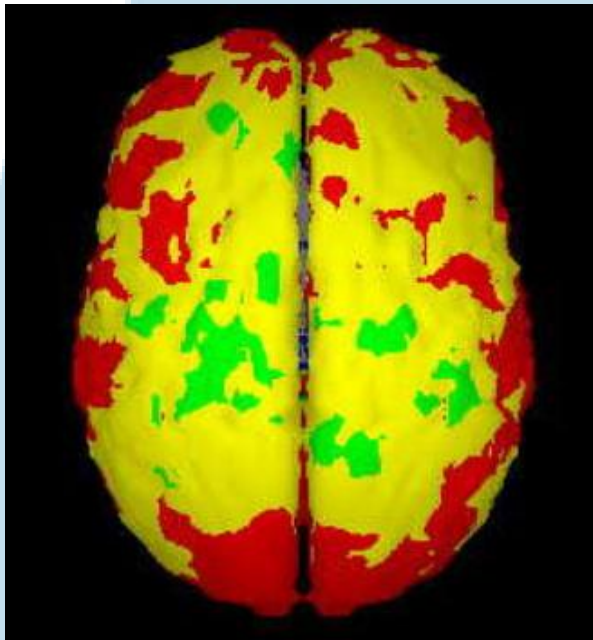
Fallos del cerebro en TDAH para utilizar una vía normal en el procesamiento de la información

Tarea cognitiva: Stroop

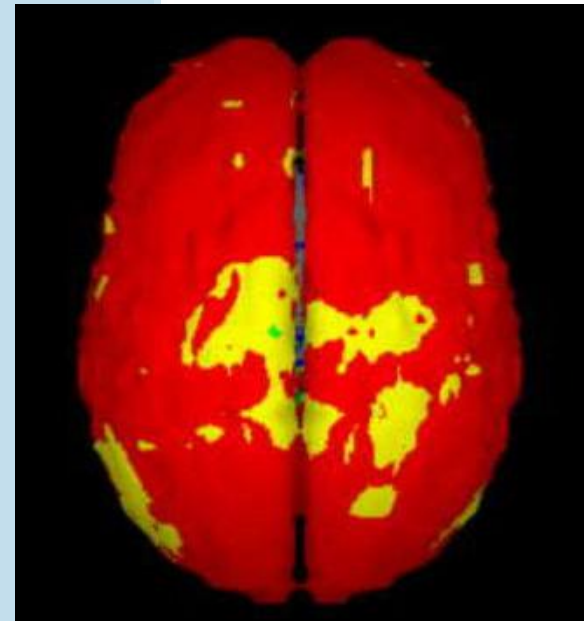
Estudios de Neuroimagen Funcional

Algunos estudios han demostrado la “reversibilidad” de las alteraciones funcionales con el tratamiento con Metilfenidato.

ANTES

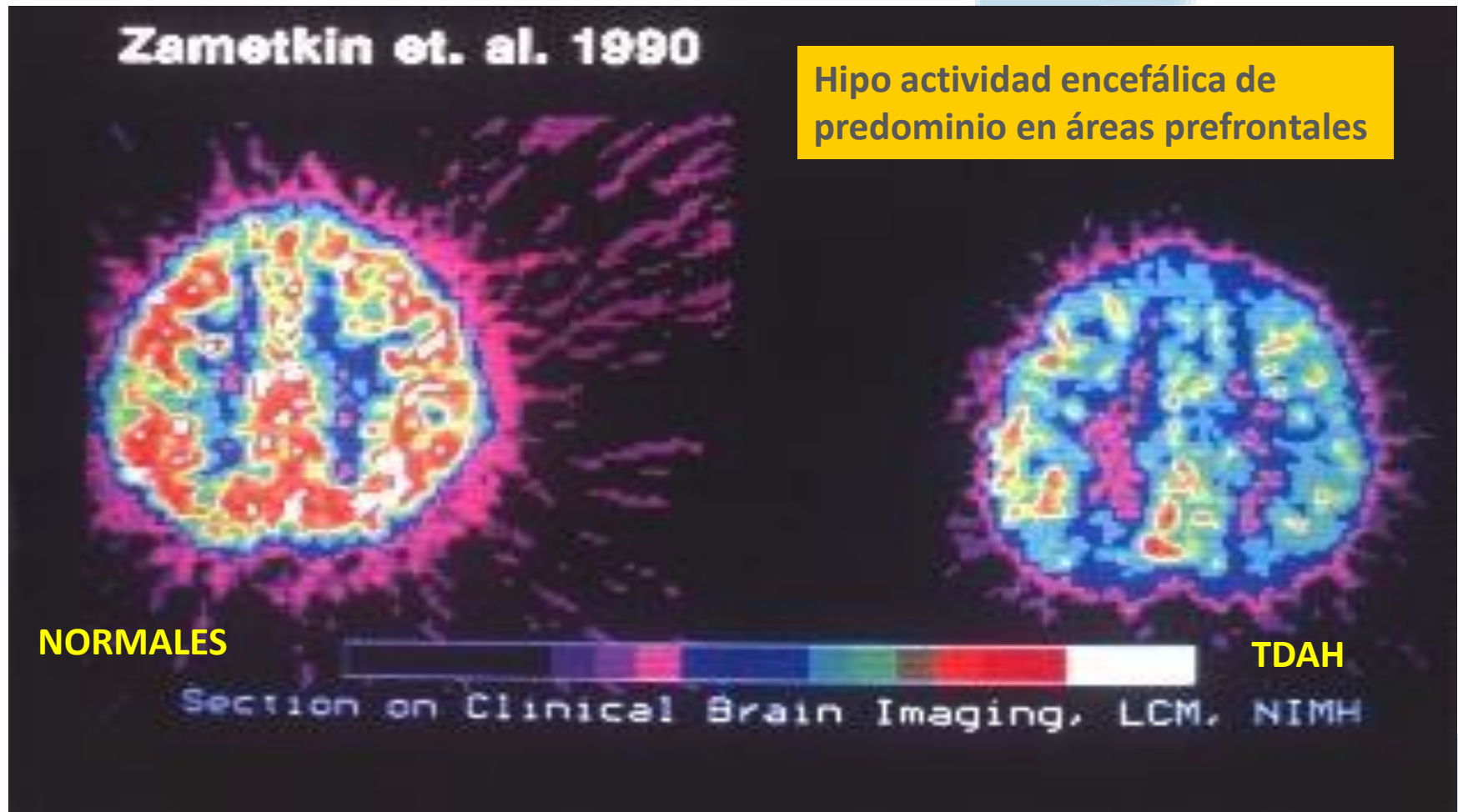


DESPUES



**Mejora actividad metabólica
cortical con estimulantes**

Imagen de PET en : adultos sanos y en adultos con TDAH



El halo púrpura es un artefacto.

Circuitos Neuronales afectados en TDAH

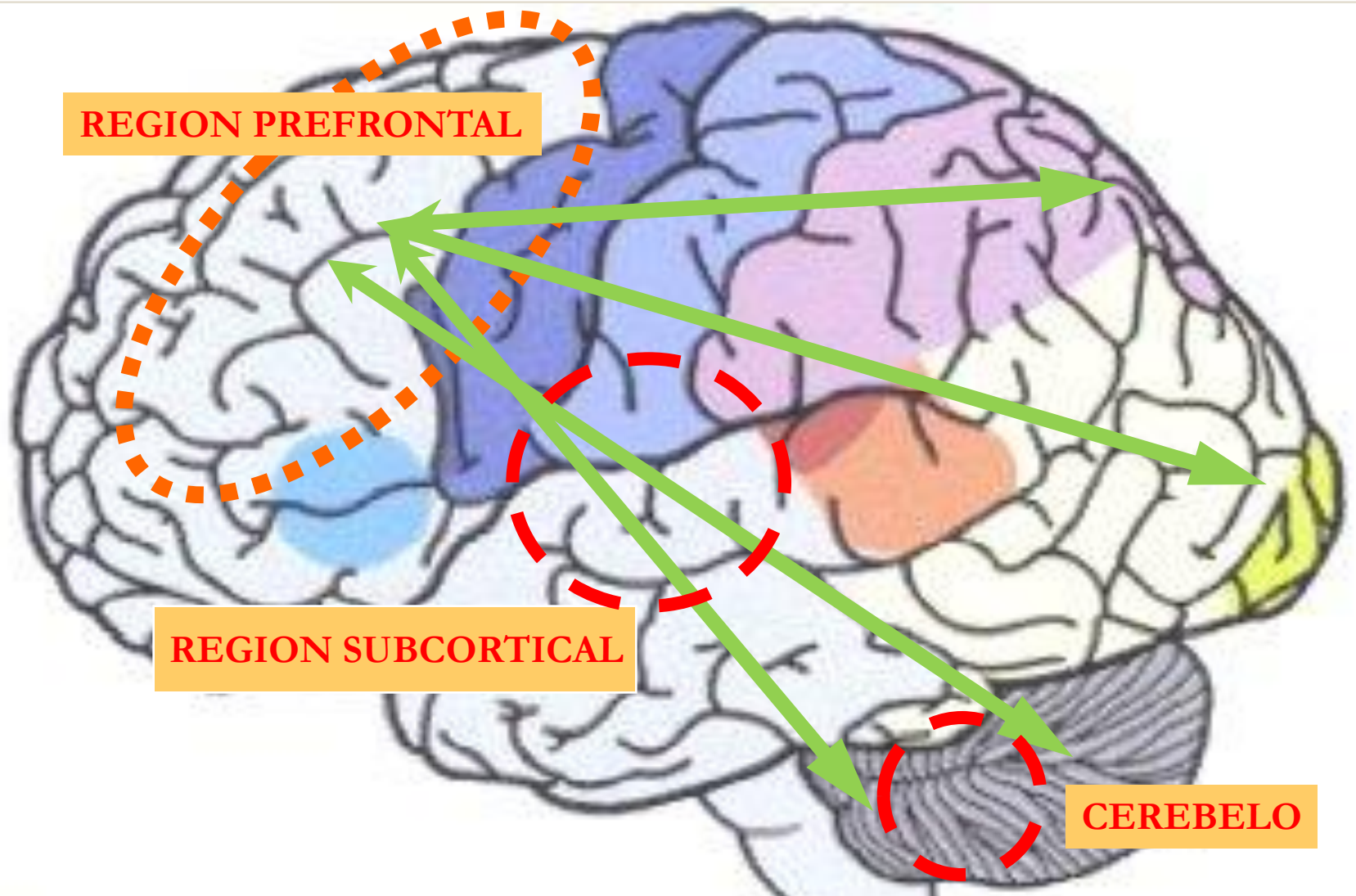
Convergencia hallazgos
Neuroanatómicos y Neurofuncionales



Alteración de un CIRCUITO ESPECÍFICO en TDAH:

- Regiones PREFRONTALES (derecha)
- Ganglios de la base
- Cerebelo

BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ATENCIÓN

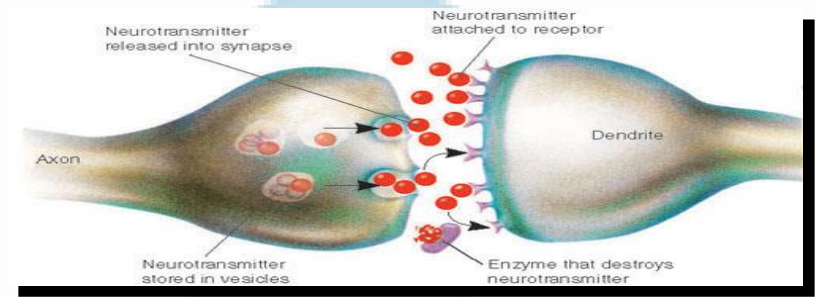


**DISFUNCIÓN CIRCUITOS FRONTO- SUBCORTICALES
(REGIONES PREFRONTALES Y GANGLIOS BASALES).**

FisioPatología del TDAH

- ▶ La **dopamina (DA)** y la **Noradrenalina (NA)** son los transmisores fundamentales de los circuitos asociados al TDAH.
- ▶ Evidencias en base a estudios de diversas índoles:
 - Hallazgos de Genética Molecular
 - Estudios con animales
 - Estudios con Neuroimagen Funcional
 - Estudios NeuróFarmacológicos (mecanismo de acción de medicamentos para tratar el TDAH)

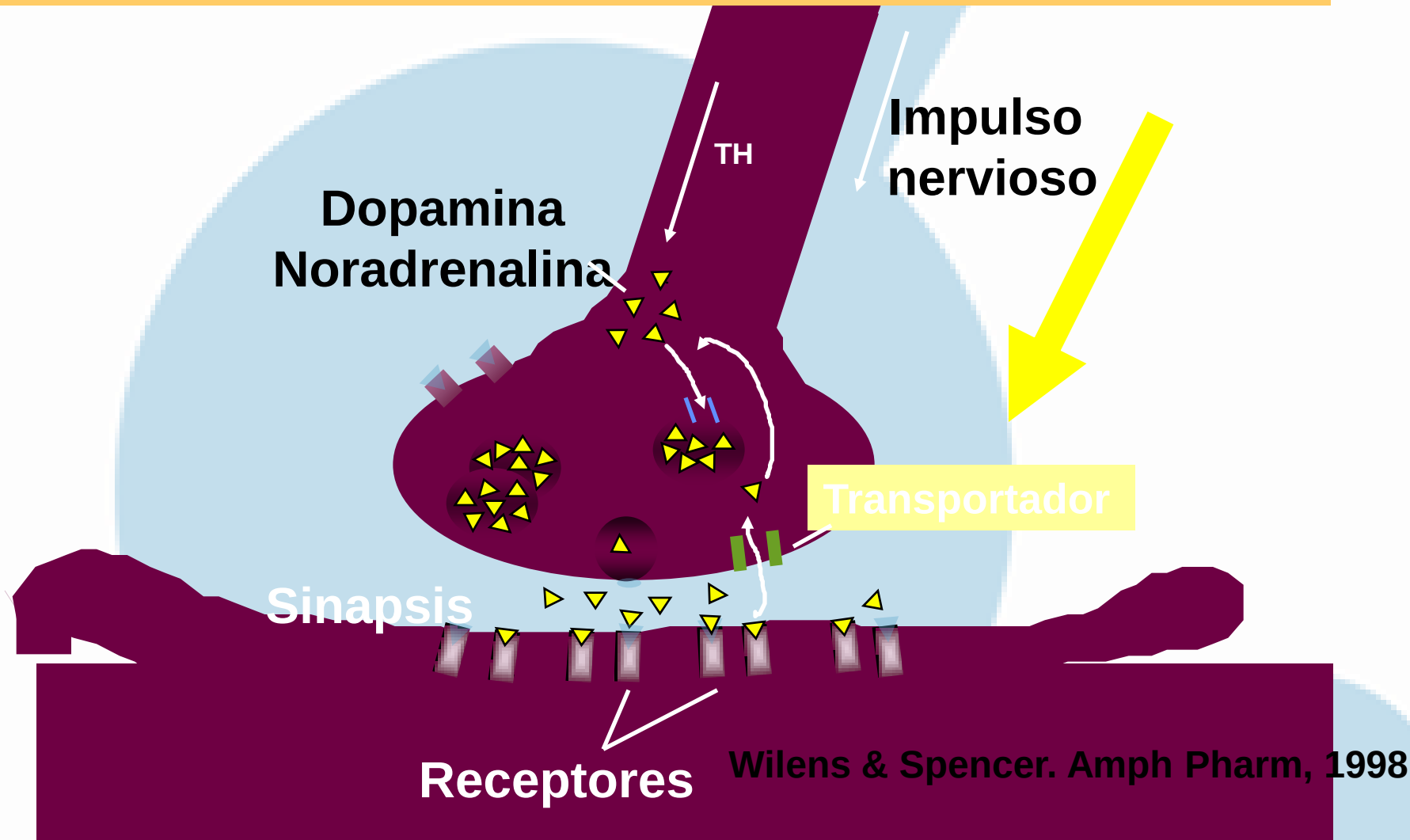
FisioPatología del TDAH



- ▶ La dopamina (DA) y la Noradrenalina (NA) son **los transmisores fundamentales** de los **circuitos asociados** al TDAH (implicados en síntomas y mecanismos de acción de estimulantes).
- ▶ En TDAH habrá **una disminución y desequilibrio** en sistemas DA y NA.
- ▶ **Menor proporcionalidad** de DA y NA, localizada en ciertas regiones cerebrales (**Lóbulos frontales/ganglios de la base**).
- ▶ Evidencias en base a estudios de diversas índoles: Hallazgos de Genética Molecular, Estudios con animales, Estudios con Neuroimagen Funcional, Estudios NeuroFarmacológicos (mecanismo de acción de medicamentos para tratar el TDAH)

TDAH:

- Aumento de actividad del sistema Transportados de Dopamina
- Disminución en la Sensibilidad de Receptores



TRATAMIENTO DEL TDAH: TIPOS

Tratamiento MultiModal

- Tratamiento Farmacológico
(aborda elementos biológicos centrales)
- Terapia Conductual
- Reeducaciones Psicopedagógicas
(apoyo escolar)
- Psicoeducación
(orientación a padres y profesores)
- Apoyo al paciente (terapia cognitiva ,técnicas de autocontrol emocional, relajación,...)

Terapia Combinada

Intervención
Psicosocial

(actitudes/estrategias
de vida del paciente
y familia)

TRATAMIENTO DEL TDAH

El profesional clínico = coordinador (tratamiento Multimodal):

- Fortaleciendo una cooperación estrecha entre padres, paciente, y escuela.

Es un trastorno crónico:

- Necesita continuos planteamientos terapéuticos ante situaciones problemáticas de nueva aparición.
- Indicado proceder con pruebas de retirada de medicación para valorar la necesidad de continuidad de tratamiento (30-50% presentarán todavía síntomas en edad adulta).

El plan terapéutico individualizado:

- De acuerdo a los síntomas de TDAH, comorbilidad asociada, limitación funcional (relaciones sociales,/familiares), impacto académico.
- Establecer objetivos terapéuticos concretos.

TRATAMIENTO DEL TDAH:

PSICOEDUCACION

- Se recomienda en todos los casos (padre, profesores)
- Información sobre causas del trastorno clínica, evolución, alternativas terapéuticas y riesgo de no empezar el tratamiento, manejo de situaciones concretas.
- Orientaciones a la familia (rutinas, orden, normas claras/sencillas,...)
- Estimular conductas de atención para tareas escolares en entorno doméstico

TRATAMIENTO DEL TDAH:

TERAPIA CONDUCTUAL

- . Entrenamiento a padres/profesores en el manejo conductual y con vistas a mejorar el control emocional.

Técnicas para disminuir/eliminar conductas alteradas:

retirada de atención, tiempo fuera, coste respuesta, sobrecorrección

Técnicas para el aumento de conductas adaptadas:

refuerzo positivo, reconocimiento social, atención de los adultos

- **Indicaciones como Tratamiento único:** limitación funcional mínima derivada de los síntomas de TDAH, diagnóstico de TDAH dudoso, grandes diferencias entre padres/profesores en cuanto a síntomas descritos y nivel de gravedad.

TRATAMIENTO DEL TDAH:

INTERVENCION PSICOPEDAGOGICA

- Apoyo escolar será fundamental
- Formación en técnicas de estudio y organización/planificación de tareas
- Adaptación a las estrategias de instrucción en el aula.
- Adaptar estrategias de evaluación de conocimientos.
- Recomendaciones físicas/estructurales
- Recomendaciones para la ejecución de tareas.
- Estrategias específicas de intervención en función de dificultades de aprendizaje.
- En caso de retraso académico evidente valorar (EOE) necesidad de refuerzo y adaptación curricular.

TRATAMIENTO DEL TDAH: TERAPIA COGNITIVA DEL NIÑO

- Autoevaluación
- Autoinstrucciones
- Autoreforzo
- Entrenamiento en Habilidades Sociales
- Entrenamiento en resolución de problemas

EVIDENCIAS CIENTIFICAS QUE APOYAN TRATAMIENTO MULTIMODAL

- El informe de consenso de la NIMH (National Institute of Mental Health) publicado en Febrero de 2000 insiste no solamente en la demostrada **eficacia del tratamiento farmacológico en el TDAH** sino también asigna a las terapias comportamentales y a los tratamientos combinados (multimodales) un **papel relevante** en el abordaje terapéutico del TDAH (*Jensen., 2000, Pelham et al., 1998, Spencer et al., 1996*)
- No obstante el informe de consenso internacional sobre TDAH Y Trastornos de Conducta (Febrero 2003 revisado) **da al tratamiento farmacológico el papel protagonista** con un tratamiento psicosocial como coadyuvante (*Kutcher, Aman, Brooks, vanDaalen, Fegrt, Findling, Greenhill, Huss, Kusumakar, Pine, Taylor y Tyano*)

EVIDENCIAS CIENTIFICAS QUE APOYAN TRATAMIENTO MULTIMODAL: GPC y Consensus Internacionales

- **NICE** -National Insitute for Health and Clinical Excellence(Reino Unido). 2008
- **SIGN**- Scottish Intercollegiates Guidelines Network. 2001
- **AACAP**-American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (EE.UU.) 1997/ rev.2007.
- **CCHMC**- Cincinnati Children´s Hospital Medical Center (EE.UU.). 2004.
- **European Clinical Guidelines for hyperkinetic disorder,2004:European** Network for Hyperkinetic Disorders/ ESCAP (European Society for Child and Adolescent Psychiatry).
- **Global consensus on ADHD/HKD,2005.**

Estudio MTA: Multimodal Treatment Study (1999)

- Es el **primer estudio clínico** de la historia, centrado en un Trastorno Infantil.
- Estudio de referencia en el **tratamiento del TDAH**.
- Co-patrocinado por el **NIMH** (*National Institute of Mental Health*) y el *Department of Education* del gobierno de EE.UU.
- Estudio **multicéntrico** (intervienen 6 equipos de investigación independientes) y **randomizado** de 14 meses de seguimiento
- Muestra de 579 niños con **TDAH subtipo combinado** y edades comprendidas entre 7 años – 9. años y 9 meses. Incluyen pacientes con **trastornos comórbidos** : trastorno de conducta (TC), negativismo desafiante (TND) y trastorno de ansiedad (TA)
- La población del estudio procede de diferentes lugares (escuelas, consultas pediátricas y centros de salud mental)

Estudio MTA: Multimodal Treatment Study

- **Objetivos:** comparar la **eficacia a largo plazo** (14 meses) de diferentes modalidades de tratamiento del TDAH
- **Hipótesis a resolver (eficacia):**
 - ¿ Son comparables los resultados obtenidos con medicación y con terapia conductual
 - ¿Muestra la terapia combinada mejores resultados que con las terapias por separado?
 - ¿Difieren las otras 3 opciones terapéuticas respecto al tratamiento “naturalístico” o habitual?

MTA: Estrategias de tratamiento

Total de pacientes valorados 4541

Grupo de pacientes incluidos = 579

**Tratamiento
Conductual
145**

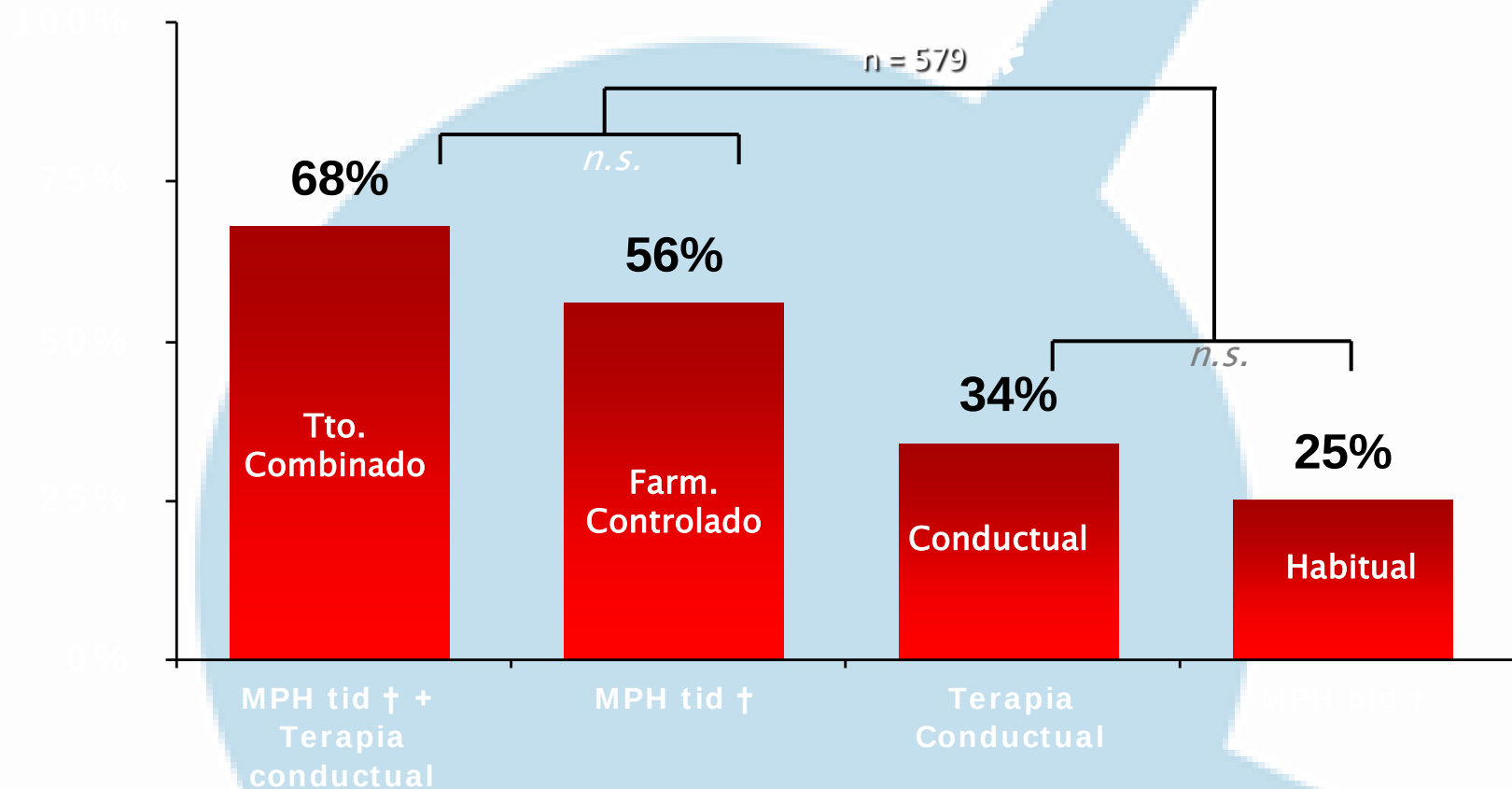
**Tto. Farmacol
Optimizado
145**

**Tratamiento
Combinado
145**

**Tratamiento
“Habitual”
144**

Estudio MTA: Multimodal Treatment Study

Tasa de éxito expresada en % de pacientes que alcanzan una respuesta excelente al final del periodo de tratamiento según el criterio operativo previamente definido



Estudio MTA: Resultados

- Mejores resultados en sintomatología primaria del TDAH en el grupo de medicación y el combinado, siendo significativamente superiores a los de tratamiento conductual y comunitario.
- No diferencias significativas en cuanto a efectividad entre el grupo de medicación y el combinado.
- En otros dominios funcionales (habilidades sociales, académicas, relaciones parentales) y comorbilidad asociada, el TRATAMIENTO COMBINADO si parecía mostrar más beneficios que cualquiera de los otros grupos.
- El T. Combinado permite reducir la cantidad de fármaco a utilizar e incrementar el grado de satisfacción de padres y maestros.
- Niños con TA comórbida y sobretodo con TC sobreañadidos, mostraban ganancias adicionales con T.COMBINADO Y T. CONDUCTUAL.

Estudio MTA: Conclusiones

- *La medicación con un solo fármaco es más efectiva que la conductual y por tanto debería emplearse como primera línea de tratamiento para el TDAH.*
- *Se identifican dos excepciones:*
 - *TDAH + TND: La mejor opción es tratamiento combinado, seguido de tratamiento farmacológico solo.*
 - *TDAH + T.Ansiedad: la psicoterapia conductual como monoterapia puede ser eficaz y la medicación se podría indicar en caso de no haber remisión clínica*

RECOMENDACIONES TRATAMIENTO MULTIMODAL, NICE 2008

- Niños en edad Preescolar.
 - Entrenamiento conductual a padres (EP) y programas educativos (PE).
- Niños en edad escolar y adolescentes con TDAH moderado/moderada limitación funcional.
 - No indica tratamiento farmacológico como primera opción. En su lugar recomienda EP/PE y tratamiento individual o grupal (CBT/ Habilidades sociales) para el paciente.
- Niños en edad escolar y adolescentes con TDAH severo/severa limitación funcional
 - Tratamiento Farmacológico como primera opción.

¿Por qué tratar?

7. TDAH, TC y posibilidad de prevención secundaria

7.1. Mensaje clave: la identificación y la intervención precoces en casos de TDAH en la infancia pueden evitar el desarrollo de un TC y reducir al mínimo el riesgo que el TDAH comporta para el desarrollo

Diversos estudios sugieren también la posibilidad de que el tratamiento psicoestimulante de niños y adolescentes con TDAH pueda reducir el riesgo de aparición de una dependencia/abuso de sustancias en el adolescente (Lambert y Hartsough, 1998; Biederman *et al.*, 1999), aunque no existen por el momento datos basados en estudios prospectivos y controlados con placebo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH

- El tratamiento farmacológico se presenta como la primera elección en el tratamiento del TDAH.
- Si no hay contraindicación se deberá medicar a cualquier niño con **TDAH grave** o con **impacto funcional secundario** al TDAH:
 - Aprendizaje escolar
 - Relaciones familiares
 - Relaciones interpersonales
 - Adaptación social en general

Tratamiento farmacológico: Generalidades

- Para la elección del fármaco debe tenerse en cuenta :comorbilidad psiquiátrica, efectos secundarios, adherencia al tratamiento potencial de abuso y preferencia de los padres tras ser informados por el médico.
- Previa instauración de un fármaco: historia médica completa, especialmente síntomas cardiovasculares (síncope, disnea,..). Si AF de cardiopatía: EKG/ estudio cardiaco). Registro basal de TA, FC, Peso y Talla.
- La eficacia del tratamiento dependerá del contexto (escuela, familia) y de la gravedad de los síntomas y/o trastornos asociados.

Tratamiento farmacológico: Generalidades

- Las medicaciones aprobadas para niños mayores de 6 años y adolescentes son:
 - **ESTIMULANTES** (Metilfenidato-MPH-, Dextroanfetamina, Lixdesanfetamina)
 - **NO ESTIMULANTES** (Atomoxetina-ATX y Guanfacina)
- El criterio de la edad no es rígido, en algunos casos (AACAP,2007) es más que defendible su uso antes de los seis años debido a la repercusión funcional (valorar riesgo/beneficio).

Tratamiento Farmacológico

- En **España** hasta el **2014** solo existían 2 fármacos autorizados (AEMPS) y comercializados para el tratamiento de TDAH.

- **METILFENIDATO** - **ATOMOXETINA**

- Considerados **Fármacos de Primera Línea** en el tratamiento TDAH por algunas Guías (NICE 2008; AACAP2007).
- Tamaño efecto **MPH** (0.91- 1.4), **ATX** (0,62-0,71)
- Ambos actúan incrementando la disponibilidad de dopamina y/o noradrenalina en el espacio inter sináptico de circuitos Fronto- estriatados (mejoran impulso cerebral).

(Artigas-Pallarés J. Rev Neurol 2004; 38 (Supl. 1), 117-23)

Tratamiento Farmacológico

Recomendaciones NICE, 2008

- Comenzar **tratamiento con MPH** si el paciente no presenta comorbilidad, si presenta **un Trastorno de Conducta o Trastorno Negativista Desafiante Asociado**.
- Considerar MPH o ATX si el paciente presenta comorbilidad con **T. Tics, Sd. Tourette, T. ansiedad o historia de riesgo de abuso de estimulantes** Fármacos de Primera Línea en el tratamiento TDAH por algunas
- Tratamiento con **ATX** si MPH ha sido ineficaz o no se tolera (tras 6 semanas).

TRATAMIENTO CON ESTIMULANTES



- **Más de 100 estudios** en niños con TDAH avalan la eficacia de los psicoestimulantes.
- Experiencia de **uso** en **niños y adolescentes** desde hace **más de 60 años**.
- Buen perfil de seguridad (efectos secundarios suelen ser reversibles y leves).

EFFECTIVIDAD CLÍNICA: ESTIMULANTES



Se ha demostrado de manera uniforme que los psicoestimulantes alivian los síntomas cardinales del TDAH (falta de atención, hiperactividad e impulsividad) y aportan una mejoría respecto a la conducta de oposición, la agresividad impulsiva y las interacciones sociales

Efectos positivos sobre la autoestima, motivación, procesos cognitivos (rendimiento académico/ aprendizaje), obediencia, aumento de tareas, intensidad de las conductas, comunicación disminuyendo el número de interacciones negativas y mejorando la adaptación social (compañeros, profesores) y familiar (padres, hermanos,...).

Spencer et al 1996, Whilens 2002

TRATAMIENTO CON ESTIMULANTES

- Estudios realizados con niños, adolescentes y adultos han demostrado que :
 - **65-75%** de sujetos responden a tratamiento con estimulantes.
 - $\frac{3}{4}$ de los pacientes responden ya al primer estimulante empleado
 - cuando se emplea un **segundo estimulante** (en monoterapia) las tasas de respuesta se elevan todavía más hasta un **80-90%**
- Los avances farmacéuticos se han centrado en mejorar los sistemas de liberación del metilfenidato y procurar medicaciones con una **duración de acción más larga.**
- Los objetivos son: **Simplificar el tratamiento, mejorar su adherencia y el control sintomático**

Necesidad de Nuevos Tratamientos para el TDAH

- El **Metilfenidato no es efectivos en un 30%** de los casos
- La posibilidad de éxito cuando se cambia a un segundo agente estimulante **asciende al 90%** (la efectividad es muy individual de manera que un paciente puede responder a un estimulante y no a otro).
- Un grupo significativo de menores a tratamiento con **Metilfenidato no lo toleran por sus efectos secundarios** (insomnio, disminución de peso, problemas de crecimiento)
- Existen casos donde por la **problemática médica y/o psiquiátrica** asociada los Estimulantes están **contraindicados**.

Diferencias entre Metilfenidato/ Anfetaminas:

- Mecanismo de acción neuroquímica:

- **Anfetaminas:**

Mas potentes (mayor efecto con menor dosis)

- (+) liberación NA/DA,
- (-) *Recaptación NA/DA*
- (-) Monoamino oxidasa (MAO)

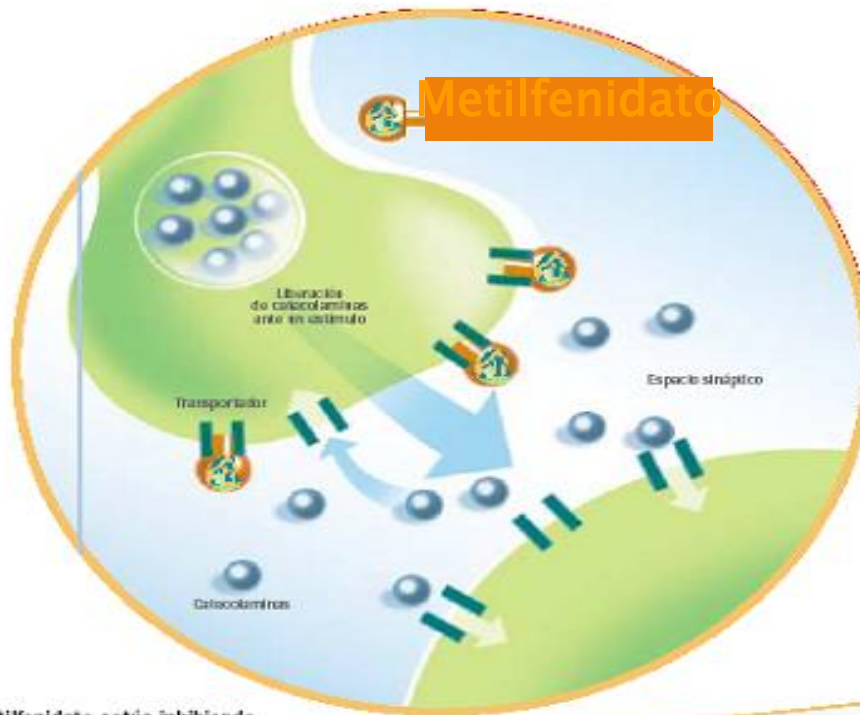
- **Metilfenidato:** (-) *Recaptación DA/NA.*

- Excrección urinaria de catecolaminas
- Respuesta clínica en un mismo paciente.
- Efectos subjetivos sobre el paciente

Diferente capacidad reforzante
Muy diferente potencial de abuso

Metilfenidato: acción “fisiológica”

Inhibiendo la
recaptación presináptica de
catecolaminas
al bloquear la acción de los
transportadores



El metilfenidato actúa inhibiendo la recaptación presináptica de catecolaminas, al bloquear la acción de sus transportadores (12,13)

“ Los psicoestimulantes son la medicación de primera elección en el tratamiento farmacológico del TDAH puro ” (14)



Lisdexanfetamina/Elvanse acción “fisiológica”

Inhibiendo la
recaptación presináptica de
catecolaminas (NA, DA)
al bloquear la acción de los
transportadores

Aumentar la liberación de DA y
NA en el espacio extraneuronal

Inhibir enzimas que destruyen
NA/DA

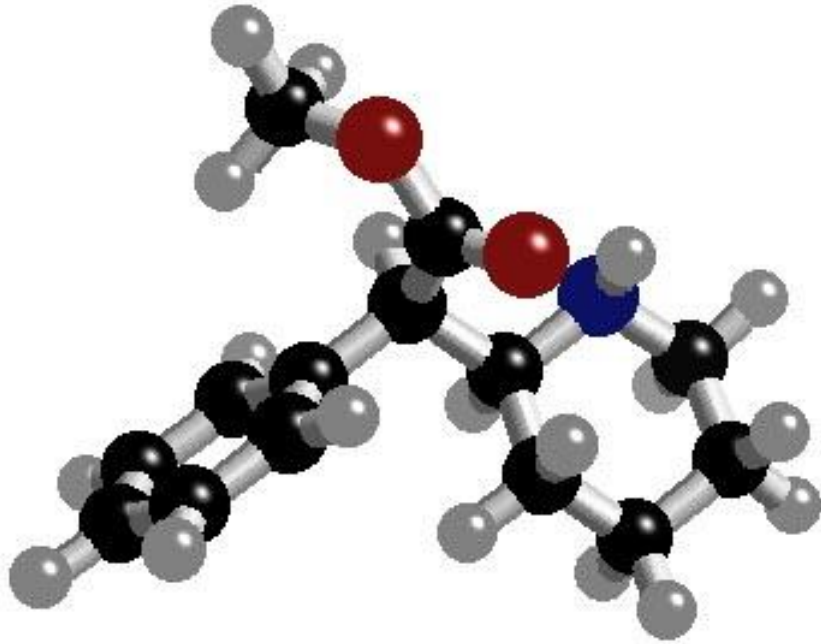
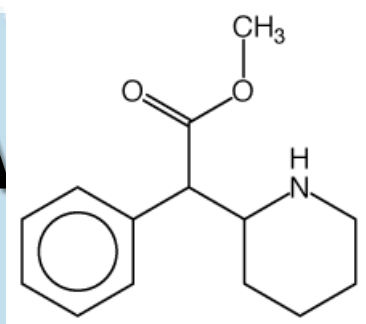
LISDEXANFETAMINA



El metilfenidato actúa inhibiendo
la recaptación presináptica
de catecolaminas, al bloquear
la acción de sus transportadores (12,13)

“ Los psicoestimulantes
son la medicación de primera
elección en el tratamiento
farmacológico
del TDAH puro ”

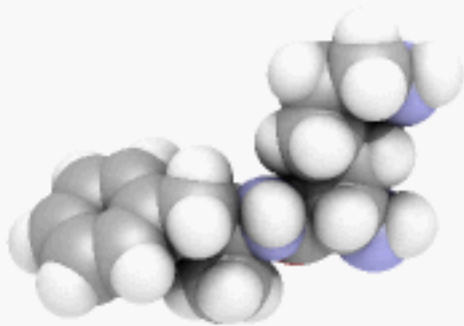
METILFENIDATO: FARMACOCINETICA



Clorhidrato de Metilfenidato

Acceso rápido al buena y rápido

- Concentración máxima en sangre 1-3 horas
- Alimentos: aceleran velocidad absorción pero no cantidad total.
- Vida media: 1-3 horas
- Poca unión a proteínas plasmáticas (15%)
- Metabolización hepática convirtiéndose a ácido ritalínico que se elimina por la orina
- Rápido acceso al SNC



- **Tarda 1-1.5 horas en ser efectiva**
- Máximo pico de acción en torno a las 3.5 horas
- Los alimentos ricos en grasas pueden llegar a retrasar su absorción hasta 4 horas (evitar desayunos copiosos)
- **Duración aproximada de 13 horas**
- Metabolización hepática ¿? (CYP450 , CYP2D6).
- Se elimina por la orina (no detectable en plasma 8 horas tras la dosis)
- **Rápido acceso al SNC**

METILFENIDATO: INTERACCIONES

- **IMAOs:** crisis hipertensivas
- Reducen metabolismo y aumentan niveles plasmáticos de **antidepresivos los antidepresivos** tricíclicos y tetracíclicos (imipramina/desimipramina), warfarina, primidona, fenobarbital, fenitoína, fenilbutazona
- Efecto sinérgico con otros simpaticomiméticos (pe: **descongestionantes nasales!!**).
- Potencian el efecto de la morfina y reducen la sedación.
- Guanetidina: hipertensión paradójica
- Trifluoperazina+benzatropina+metilfenidato: íleo paralítico

LIXDESANFETAMINA: INTERACCIONES

- **Guanfacina de liberación prolongada** (suben sus niveles pero no cambios significativos a nivel clínico)
- **Venlafaxina** de liberación prolongada (suben sus niveles pero no cambios significativos a nivel clínico)
- **Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos** (imipramina/desimipramina), warfarina, primidona, fenobarbital, fenitoína, fenilbutazona (suben sus niveles)
- Pueden reducir el efecto de las anfetaminas: **haloperidol, clorpromazina, carbonato de litio**
- Analgésicos narcóticos (las anfetaminas potencian su efecto)
- Antihipertensivos (las anfetaminas reducen su efecto)
- **Otros medicamentos simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, antigripales/Frenadol);**
- **Agentes que alteran PH urinario pueden disminuir la vida media de las anfetaminas (ácido ascórbico, dietas ricas en frutas y verduras,..) y aumentarla (dietas ricas en proteínas)**

EFFECTOS SECUNDARIOS

Leves, transitorios
Dosis dependiente

- La disminución del apetito, suele ceder tras 1-2 meses de tratamiento → dar con/tras comidas
- Trastornos del sueño (Insomnio de conciliación).
- Efecto rebote → formulación retardada/ dar dosis pm
- Cefaleas → reducir dosis/ valorar placebo
- Síntomas gastrointestinales → transitorios
- Incremento FC y TA tensión arterial diastólica.
- Ansiedad/ nerviosismo, irritabilidad
- Letargo, fatiga (“demasiado apagado o serio”)
- Aparición o empeoramiento tics

Contraindicaciones Estimulantes:

Absolutas:

- La psicosis
(también como posible efecto adverso 1/1000)
- El glaucoma.
- Arritmias, angina
- Tratamientos con IMAOS
- (hasta 15 días previos)

Relativas:

- Síntomas ansioso-Depresivos
- La hipertensión
- La epilepsia.
- El embarazo
- Abuso de sustancias
- Retraso Crecimiento ?

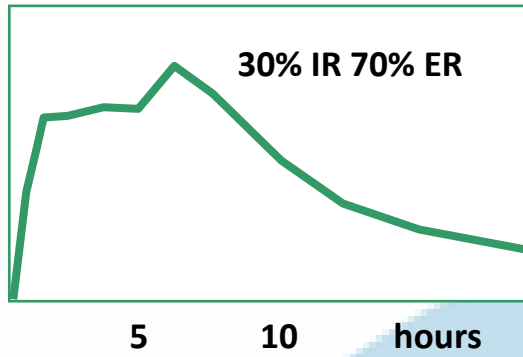
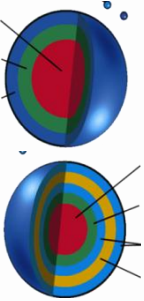
ESTIMULANTES: METILFENIDATO

- Fármacos simpaticomiméticos (NA/DA)
- > 6 años y adolescentes con TDAH
- Fármaco de mayor experiencia (70% mejoría).
- Indicaciones: TDAH y comorbilidad (TC, TND)
- Dosis: 1-2 mg/Kg/día; Aumentar y/o disminuir según respuesta clínica y tolerancia.
- Conveniente comenzar con dosis bajas; inicio 0.5mg/kg/día
- (titulación 2-4 semanas).
 - Clorhidrato de liberación rápida:
 - Rubifen/Medicebran (2-4h; 2-3 veces/día)
 - Hidrocluro de liberación retardada
 - Medikinet (50% gránulos liberación I/R; 8-9 h)/ Equasym (30:70)
 - Concerta (tecnología OROS; 10-12 h)

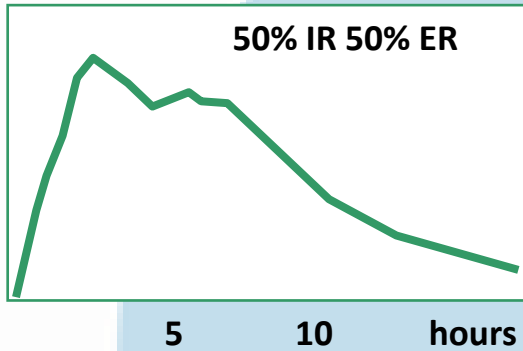
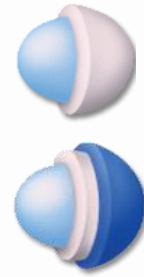
Acción prolongada. Mejor cumplimiento. Menos efecto rebote.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

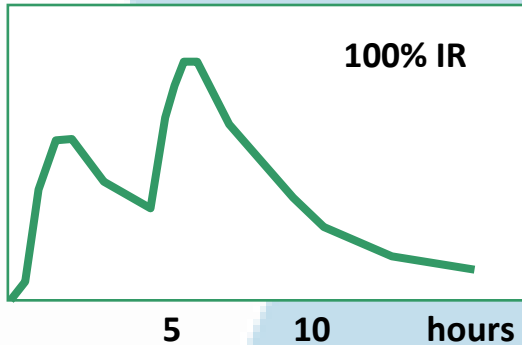
Equasym



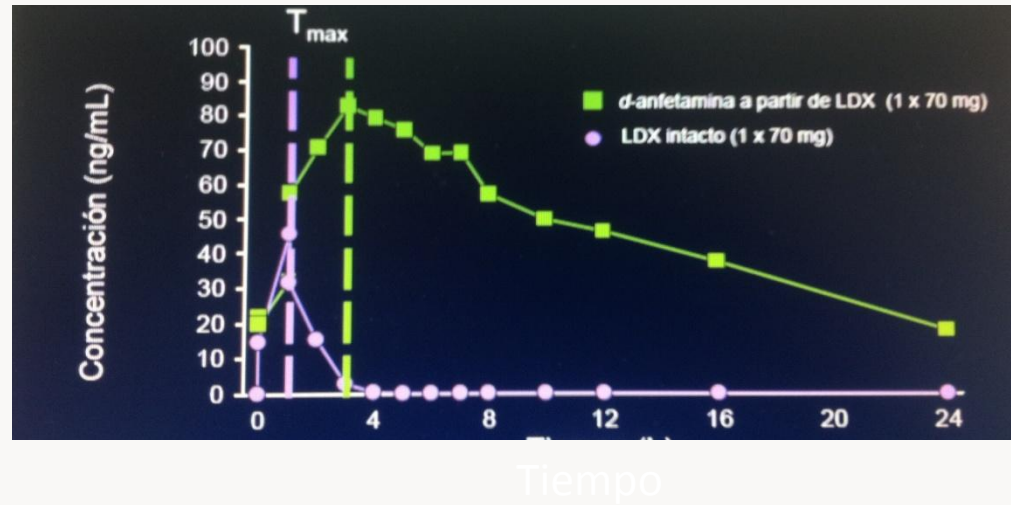
Medikinet



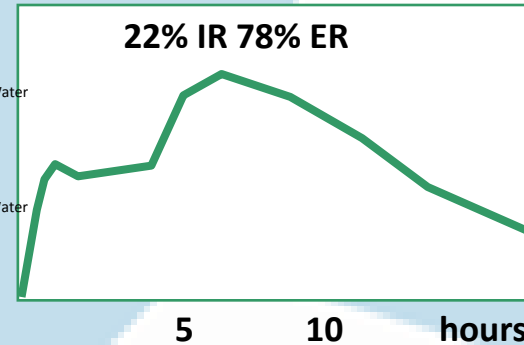
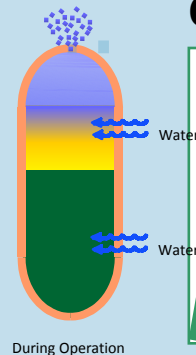
Rubifen



LISDEXANFETAMINA



Concerta



Liberación inmediata: Rubifen/Medicebran (5, 10, 20 mg)

- Vida media 3-6h y pico plasmático en 1-2 h.
- La **mejoría clínica comienza a los 30-60 minutos** y dura 4-6 h.
- Dosis total repartida de **dos a tres tomas/días**(mayor adherencia / riesgo de infradosificación).
- **Ventaja:** precio económico y permite una dosificación fina y flexible. Se utiliza para ajustar la dosis de otras formas de MPH: por la tarde para prolongar su efecto o por la mañana para acelerar el inicio de su acción.
- **Inconvenientes:** difícil adherencia terapéutica, se percibe el efecto on-off de los síntomas hasta tres veces al día, riesgo de estigmatización al tener que tomar un comprimido en el colegio

Liberación intermedia: Medikinet (10, 20, 30, 40 mg)

- Son cápsulas rellenas con dos tipos de gránulos (50% liberación inmediata Y 50% liberación prolongada).
- Inicio acción: 30-60 minutos. Duración: 8 h
- Se pueden abrir y mezclar con comidas blandas (natillas, yogurt, mermelada), útil para niños con dificultades deglutorias.
- Se prescribe **una toma diaria** aunque en ocasiones se necesitan (tareas escolares de tarde) dos tomas separadas unas cinco horas debido a que la duración del efecto es intermedia.

Liberación intermedia: Equasym (10, 20, 30 mg)

- Son cápsulas rellenas con dos tipos de gránulos (30% liberación inmediata y 70% liberación prolongada)
- Inicio acción: 30-60 minutos. Duración: 8 h
- Se pueden abrir y mezclar con alimentos, útil para niños con dificultades deglutorias.
- Se prescribe **una toma diaria**
- Indicado en niños que requieran e una mayor control en el horarios escolar
- Ventajas: menor riesgo de insomnio de conciliación
- Desventajas: Precio alto

LIBERACIÓN PROLONGADA OROS: CONCERTA (18, 27, 36, 54 MG)

- Cápsulas recubiertas de MPH liberación inmediata (22% de dosis total) y rellena de MPH que se libera gradualmente a lo largo de unas 12 h (**mayor riesgo insomnio**).
- Pico plasmático **no tan rápido ni tan elevado como** MPH liberación inmediata, lo que **disminuye el riesgo del efecto rebote y taquifilaxia**.
- Se recomienda iniciar el tratamiento con 18 mg/día **y aumentar la dosis cada 6-8 días** según respuesta clínica y tolerancia.
- Dosis máxima recomendable según mayoría de GPC/ FDA : **72mg/día** Agencia (a veces son necesarias, efectivas y seguras dosis superiores).
- No partir la cápsula, tragar entera para no inutilizar el sistema de liberación osmótica de la misma (**menor riesgo de abuso**).

Estimulantes de liberación prolongada (acción media y larga)

- Mayor ventajas sobre las formas de acción corta:
 - Mayor adherencia
 - Efecto más suave, gradual y estable a lo largo del día
 - Menor estigmatización
 - Menor riesgo de uso inadecuado y/o de abuso de medicación
 - Dosis máxima recomendable según mayoría de GPC : 72mg/día
- Su desventaja es el mayor precio

ESTIMULANTES: DISLEXANFETAMINA/ Elvanse

- Fármacos simpaticomiméticos (NA/DA)
- Menores de 6 años a 18 años de edad con TDAH
- Fármaco con amplia experiencia en estudios clínicos de eficacia, seguridad y tolerabilidad:
 - 2007 EEUU (“supuestamente a día de hoy la más utilizada”)
 - 2010 Canadá
 - 2011 Brasil
 - 2013 Reino Unido, Alemania y Holanda
- Indicaciones
 - TDAH: fracaso en la respuesta previa al Metilfenidato y a la Atomoxetina
 - Se presume más efectiva en adolescentes que en niños (resultados del estudio pivotal europeo 6-17 años)

ESTIMULANTES: DISLEXANFETAMINA

- Dosis: **0.6 - 0.9mg/Kg/día** (aumentar y/o disminuir según respuesta clínica y tolerancia). Dosis de inicio: 30mg. Incrementos de dosis (20mg) cada 1-2 semanas. Dosis máxima recomendada: **70 mg/día**.
- Presentaciones disponibles vía oral:
 - Cápsulas duras de 30mg
 - Cápsulas duras de 50 mg
 - Cápsulas duras de 70 mg
- Conveniente comenzar siempre con dosis bajas, tanto en pacientes sin medicación previa, como aquellos que cambien a partir de otra medicación (pe: Metilfenidato).
- En caso de medicaciones previas se requiere un periodo de “lavado” de al menos 1 semana (pe: metilfenidato).

ESTIMULANTES: DISLEXANFETAMINA

- **Ventajas respecto a otros estimulantes:**
 - Inicio rápido de acción, efecto suave y mantenido
 - Duración de efecto mayor que metilfenidato (13 horas)
 - Más seguro en caso de sobreingesta
 - Se pueden abrir las capsulas
 - Al ser un profármaco, menor potencial de abuso (**menor que el rubifen!!**)
- **Inconvenientes:**
 - ES similares al MTF: menor apetito, problemas de sueño, molestias GI.
 - Precio elevado.
- **No generan Dependencia**

MTF vs LDA

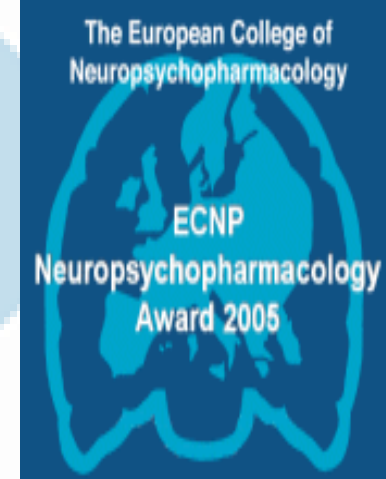
- Meta-análisis de Faraone y Buitelaar:
 - NNT 2.6 vs 2
 - TE:
 - TDAH: 0.77 vs 1.03
 - Hiperactividad/impulsividad: 0.91 vs 1.20
 - Inatención: 0.84 vs 1.52
 - No obstante: efectividad individual.

Otras formas de estimulantes no disponibles en Europa

- Parches transdérmicos (Daytrana (R)).
- Solución oral de metilfenidato (Quillivant-XR (R)).
- Dexanfetamina (Dexedrine (R))
- Mezcla de sales de anfetamina (Adderall (R))

International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions

Stan Kutcher^{a,*}, Michael Aman^b, Sarah J. Brooks^{a,1}, Jan Buitelaar^c, Emma van Daalen¹, Jörg Fegert^d, Robert L. Findling^e, Sandra Fisman^f, Laurence L. Greenhill^h, Michael Huss^g, Vivek Kusumakar^a, Daniel Pineⁱ, Eric Taylor^k, Sam Tyano^j



La práctica habitual de administrar el fármaco dos veces al día, utilizando preparados de acción corta, puede aliviar los síntomas durante las horas de permanencia en la escuela, pero estos efectos beneficiosos no se extienden a las horas de la tarde, cuando es preciso hacer los deberes y las interacciones familiares son más importantes.

9.2. Mensaje clave: el tratamiento farmacológico puede que sea necesario a largo plazo y debe garantizar una cobertura durante todo el día en caso necesario

METILFENIDATO: EFECTO EN LA TALLA

- Efecto controvertido sobre la Talla.
- Puede haber **reducción en velocidad de crecimiento** relacionado con disminución de ingesta.
- Estudios longitudinales demuestran que MPH puede reducir velocidad de crecimiento al inicio de tratamiento, que luego se compensa y **no afecta a Talla final** (Biederman et al, 1998, Spencer et al 2006, Faraone et al, 2008).
- Este efecto es mayor en pacientes altos y con peso más alto y en niños en ambos sexos (frente adolescentes)
- **Necesaria monitorización de peso** (cada 3 meses) y talla (cada 6 meses).

METILFENIDATO Y ABUSO DE SUSTANCIAS



Diversos estudios sugieren también la posibilidad de que el tratamiento psicoestimulante de niños y adolescentes con TDAH pueda reducir el riesgo de aparición de una dependencia/abuso de sustancias en el adolescente (Lambert y Hartsough, 1998; Biederman *et al.*, 1999), aunque no existen por el momento datos basados en estudios prospectivos y controlados con placebo.

A pesar de su efecto euforizante, no hay ninguna prueba de que un tratamiento con MPH aumente el abuso de sustancias.

Al contrario, reduce el riesgo de abuso de alcohol y drogas (Wilens et al, Pediatrics 2003, J.Pediatrics 2008).

Las formulaciones de acción prolongada tienen aún menos riesgo de abuso

Factores predictores de respuesta a los psicoestimulantes

Taylor (1987):

- Menor edad
- Alto nivel de inquietud motora
- Déficit de atención importante
- Torpeza motora
- Ausencia de trastorno emocional

Buitelaar et al. (1995):

- Menor edad
- Bajo nivel de ansiedad
- Coeficiente intelectual alto
- Altos niveles de desatención

ATOMOXETINA (NO ESTIMULANTE)

- Es un inhibidor selectivo del transportador presináptico de la noradrenalina de acción prolongada.
- Al bloquear el transportador presináptico de la noradrenalina de manera selectiva y potente, impide la recaptación de NA a la neurona presináptica y aumenta la concentración de NA en todo el cerebro.
- Además aumenta la concentración de DA fundamentalmente en la corteza prefrontal (Bymaster et al., 2002)
- La ATX no afecta a los niveles de DA en el núcleo accumbens (zona del cerebro que media la respuesta a sustancias de abuso y el sistema de recompensa) por lo que no tiene riesgo de abuso.
- No afecta a los niveles de DA en el núcleo estriado (zona implicada en el control de movimientos y potencialmente involucrada en los tics) por lo que no empeora los tics

ATOMOXETINA (NO ESTIMULANTE): FARMACOCINETICA

- Absorción rápida tras administración oral
- Concentración plasmática básica en 1-2 h
- Metabolismo (citocromo P450, 2D6) : principal metabolito (oxidativo), la 4-hidroxi-ATX, es activo. El fármaco se glucuroniza en el hígado y se elimina por la orina en más del 80%.
- Vida media hasta aproximadamente 20 h

ATOMOXETINA (NO ESTIMULANTE): INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

- Fármacos que inhiben citocromo P450 (fluoxetina, paroxetina), aumentan sus niveles plasmáticos.
- Nunca administrar con IMAOS
- Fármacos noradrenérgicos (venlafaxina, reboxetina, mirtazapina, bupropion) aumentan riesgo hipertensión y taquicardia.
- También con Fármacos con efecto sobre FC y TA (descongestionantes nasales, broncodilatadores, hipotensores)

ATOMOXETINA: GENERALIDADES

- Indicado para TDAH a partir de **los seis años** (algunos estudios sugieren efectividad en menores pero tiende a ser menor y a provocar más efectos adversos).
- Capacidad para **reducir síntomas del TDAH** (efectivo también en TND) **durante todo el día** de una manera homogénea , independientemente de la concentración plasmática de ATX, **sin efecto rebote**.
- Algunos estudios señalan mejoría rápida desde 1ª semana de tratamiento pero el efecto óptimo no se consigue hasta 8-12 semanas. **Inicio de acción más lento (6 semanas)** .
- Dosis: Iniciar con 0,5 mg/kg/día y aumentar a los siete días a 1,2 mg/kg/día. Una-dos veces/día (según efectos secundarios). Dosis máxima:1.8mg/Kg/día.

ATOMOXETINA: INDICACIONES GPC

- Tratamiento de primera línea para el TDAH pero de 2ª elección respecto a METILFENIDATO
- (NICE 2008, AACAP2007)
- AACAP (2007) la propone como 1ª elección:
SD. TOURETTE, T. ANSIEDAD, T. DEPRESIVOS, TICS, HISTORIA DE ABUSO DE ESTIMULANTES O RIESGO ACTUAL DE ABUSO (pe: consumo actual de tóxicos).

En caso de haber **falta de respuesta o intolerancia a psicoestimulantes** (cambios de humor, irritabilidad, agresividad, tics, insomnio). (NICE 2008)

ATOMOXETINA: EFECTOS ADVERSOS

- Presentes en un 70%, sobre todo al inicio del tratamiento. Habitualmente leves y transitorios (<5% abandonos).
- Cefalea, **disminución apetito** y pérdida peso, dolor abdominal náuseas, **vómitos**, **mareos**, insomnio, **somnolencia diurna**, tos, fatiga.
- Velocidad crecimiento puede disminuir durante los seis meses de tratamiento. Se normaliza en los siguientes 18 meses (Spencer et al., 2002).
- Se han descrito **incrementos significativos** de la **TA y de la frecuencia cardiaca** frente al placebo (no EKG de control rutinario).
- Ideación suicida? (Bangs et al, 2008)

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

La **AACAP** (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) advierte que si ninguno de los fármacos aprobados para el TDAH resulta efectivo el clínico debe:

- -reconsiderar el diagnóstico y valorar otros posibles.
- -añadir intervención psicosocial y terapia cognitivo-conductual.
- -considerar el uso **de fármacos no aprobados expresamente para el TDAH** (fármacos de segunda línea)

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

- Su **eficacia, tolerancia y seguridad** es **menor** al compararse con fármacos de primera línea (pueden ser útiles en algunos pacientes).
- Todos tendrán un efecto noradrenérgico y dopaminérgico y el hecho de no ser estimulantes
- **Bupropion**
- **Venlafaxina**
- **Reboxetina**
- Agonistas adrenérgicos (**clonidina**). Recientemente ha sido aprobado en EEUU la **guanfacina** en cápsulas de liberación retardada para el uso en TDAH (*Intuniv*)
- **Antidepresivos tricíclicos** (los de mayor evidencia)
- **Acidos grasos Omega**

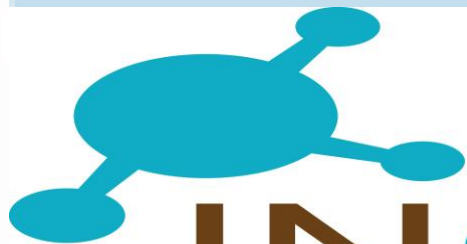
Mitos, Prejuicios y Errores

- No va a aprender a concentrarse si se concentra con una pastilla.
- Se va a acostumbrar a la medicación.
- La medicación para el TDAH son drogas que pueden **crear adicción**.
- Es imprescindible plantear un tratamiento multimodal utilizando programas de comportamentales, clases de apoyo, terapia ocupacional y la colaboración de los padres y profesores antes de considerar la medicación.
- Los fármacos estimulantes son un tratamiento muy nuevo del TDAH, controvertido y a penas validado

Mitos, Prejuicios y Errores

- El metilfenidato es un **sedante** que hacen que los niños se vuelvan callados y sean más complacientes.
- Los estimulantes tienen un efecto placebo, los supuestos beneficios solo está en la mente del paciente se enteran en el colegio, se van a meter con él.
- Los estimulantes se recetan **para ayudar a los padres no a los niños.**
- Los estimulantes arrebatan la chispa que tienen los niños con TDAH y merman su creatividad.

iGraciasi



FUNDACIÓN
INGADA

Instituto Gallego del TDAH
y Trastornos Asociados