



XUNTA DE GALICIA

CONSELLERÍA DE CULTURA, EDUCACIÓN  
E ORDENACIÓN UNIVERSITARIA



Fundación  
María José Jove

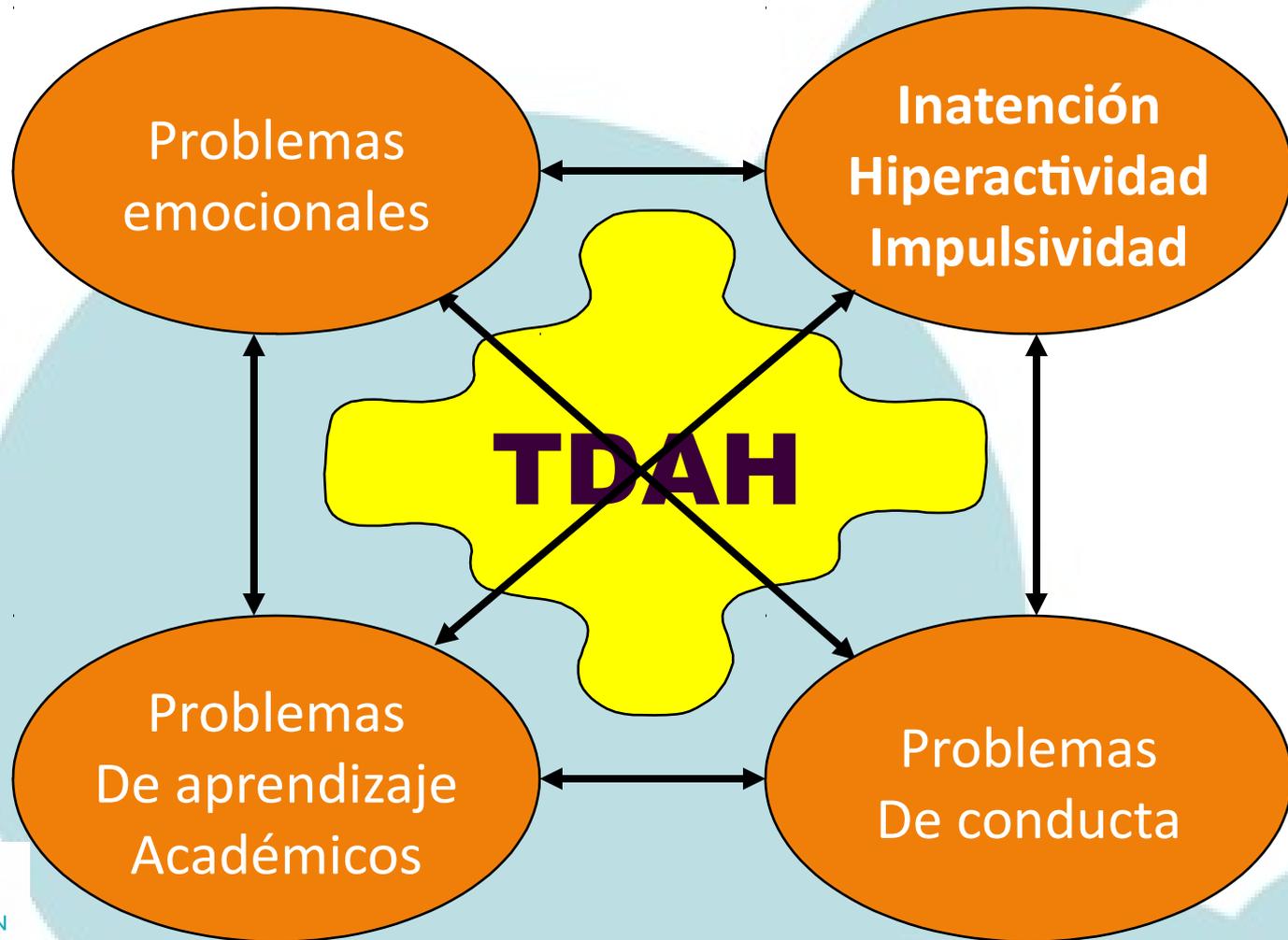
# TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL TDAH

Curso “Tratamiento del TDAH en el  
Ámbito Educativo”

# 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.

Neuroanatómico  
Neuroquímico

Aspectos  
genéticos

TDAH

Lesiones  
del SNC

Factores  
ambientales

# Etiología del TDAH. Hipótesis MultiFactorial

## Factores Genéticos

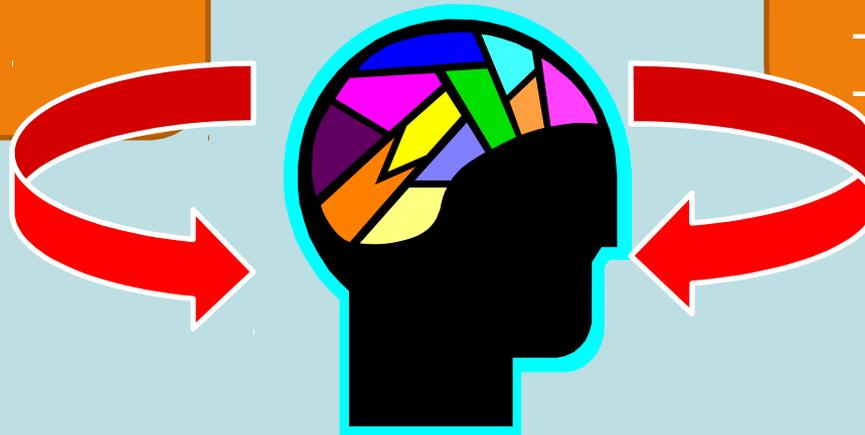
(DRD4,DAT1,DRD5,DAT5)

Riesgo Cuantitativo

## Factores Ambientales

(no específicos de TDAH)

- Prenatales
- Perinatales
- Postnatales



**80%**

**HEREDABILIDAD**

( Faraone,Perlis,2005)

**Influencia en la maduración cerebral**

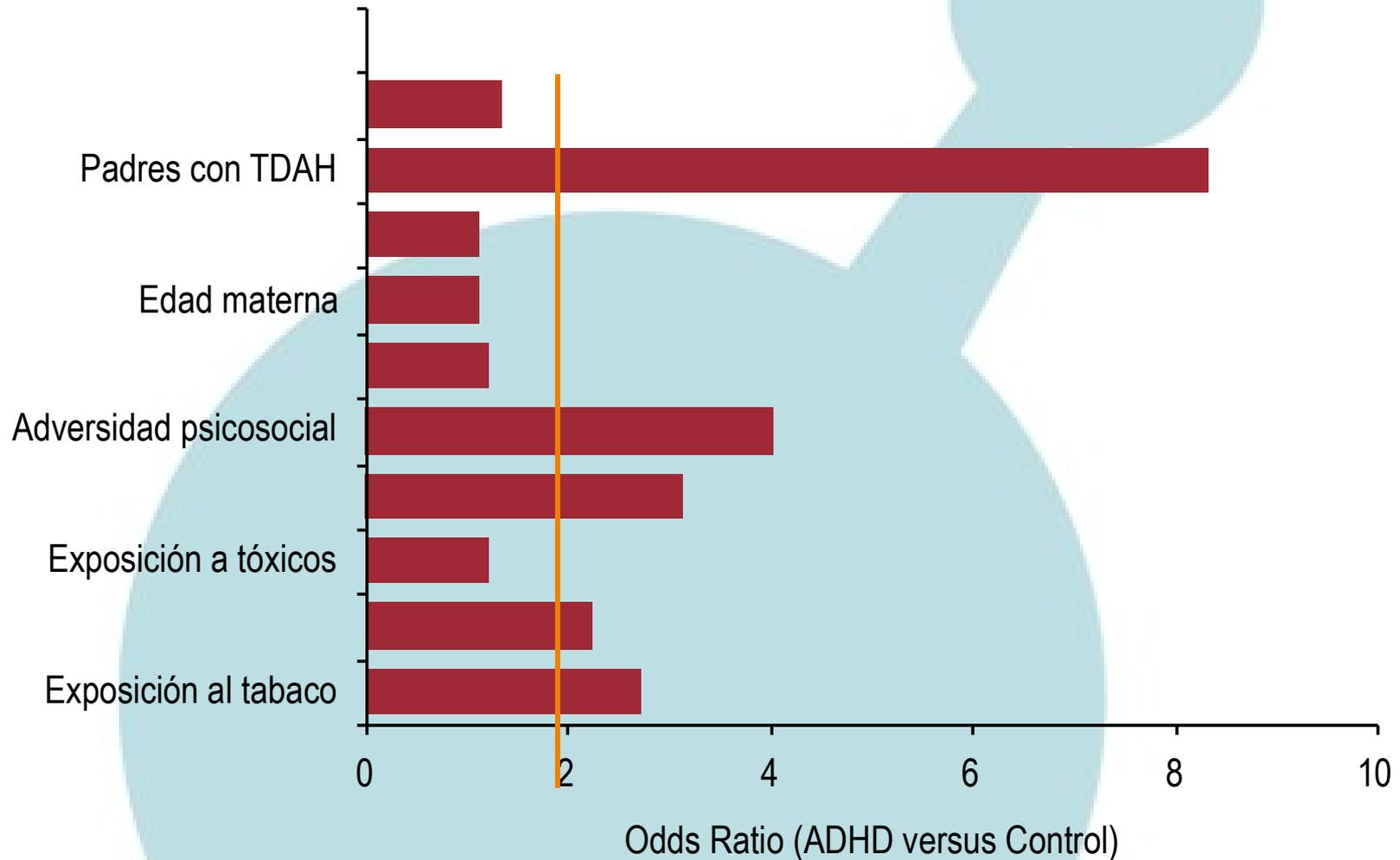
**Alteraciones Neuroanatómicas/ Alteraciones Neuroquímicas**

**TDAH = TRASTORNO NEUROBIOLÓGICO**

# 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

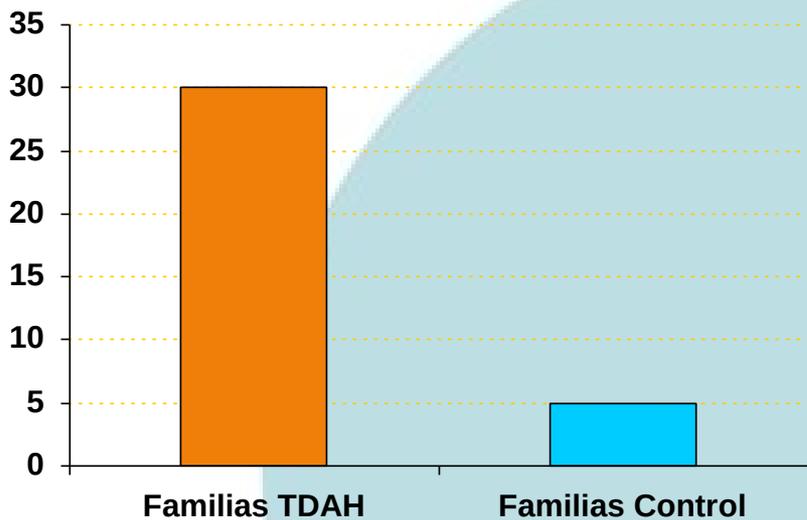


**Riesgo de padecer TDAH en hijos de un padre afecto:  
60-90%**

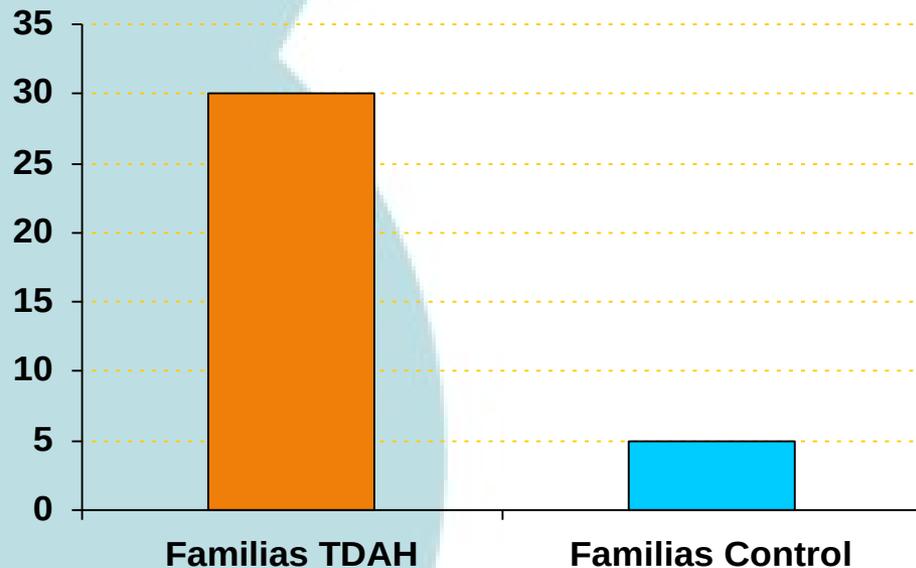
**Brookes et al,2006;Waldman y Gizer,2006**

# Estudios genéticos en el TDAH

**% agregación familiar**



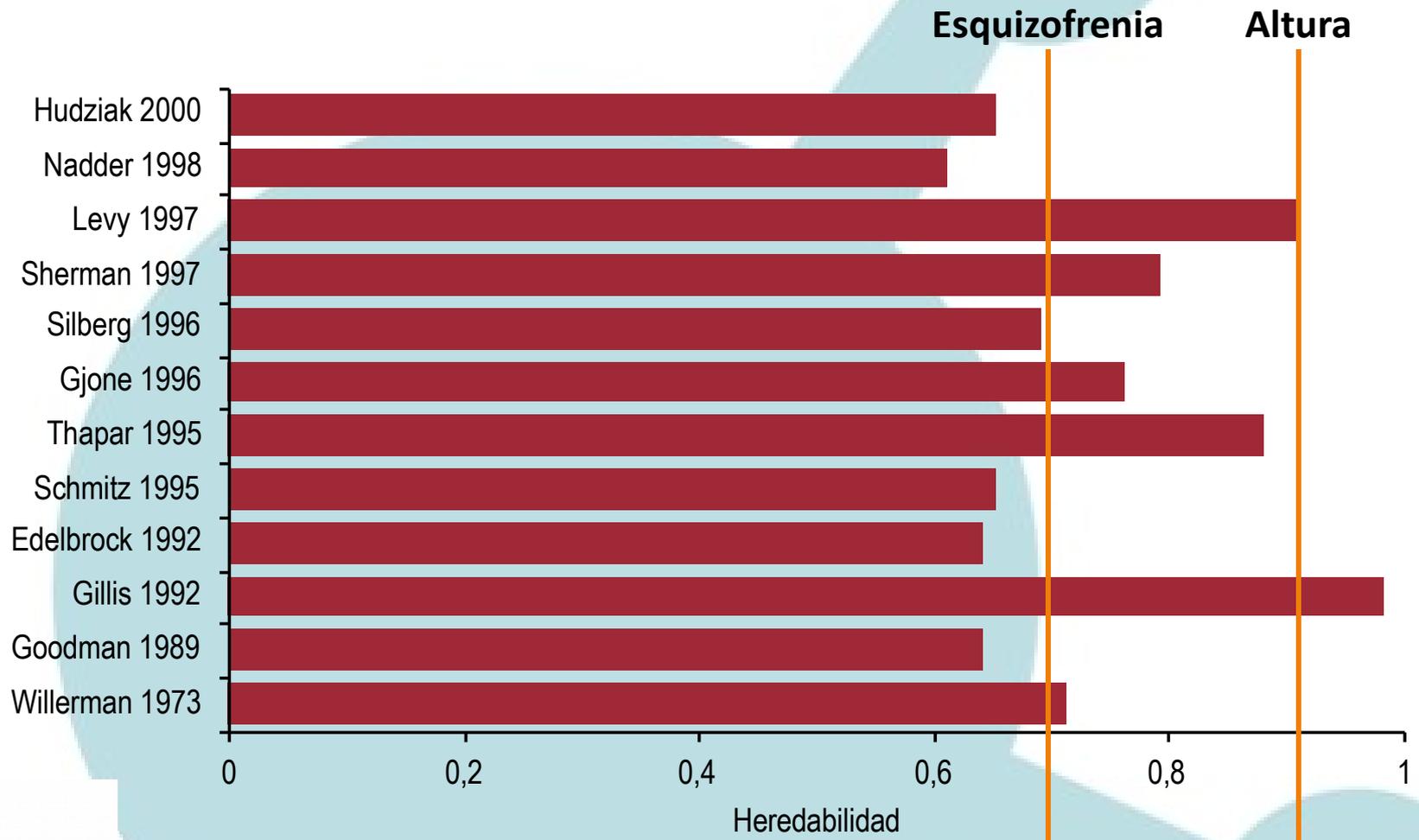
**% concordancia en gemelos**



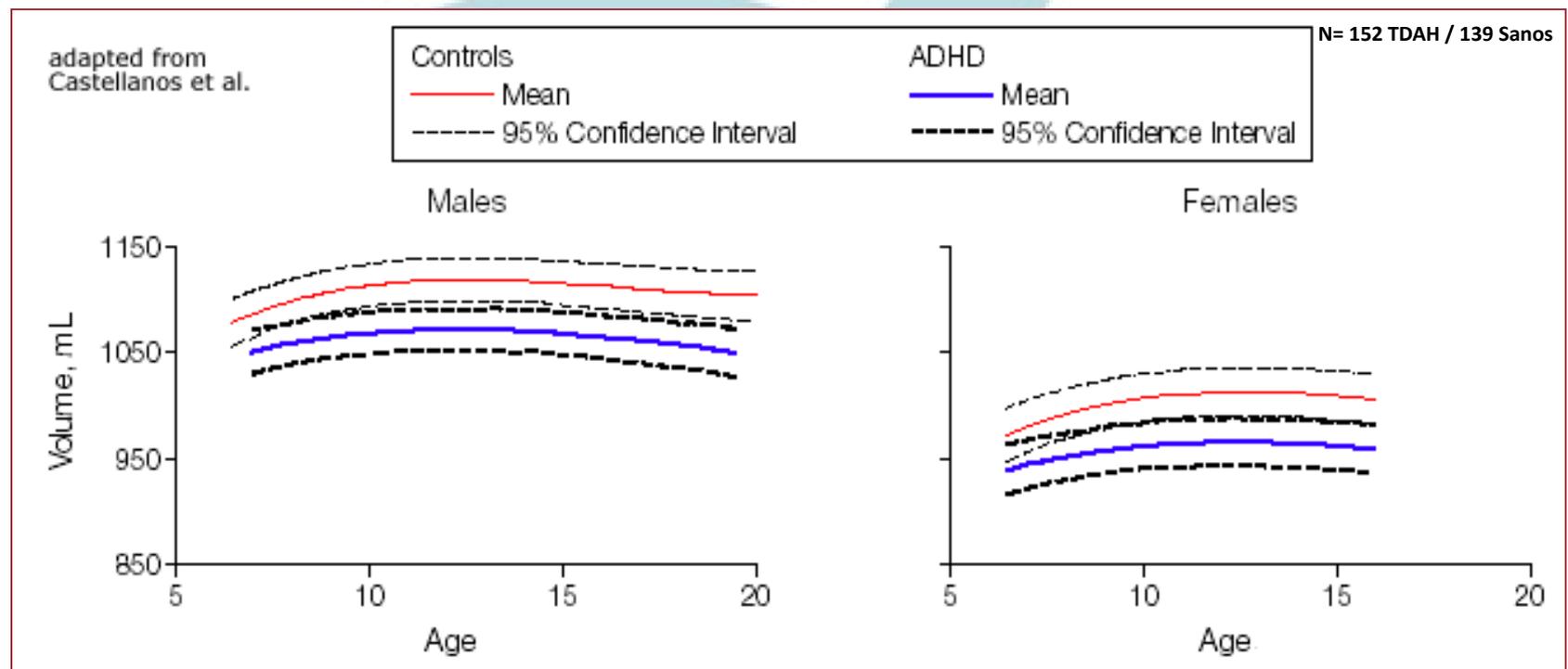
Biederman et al, 1990

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

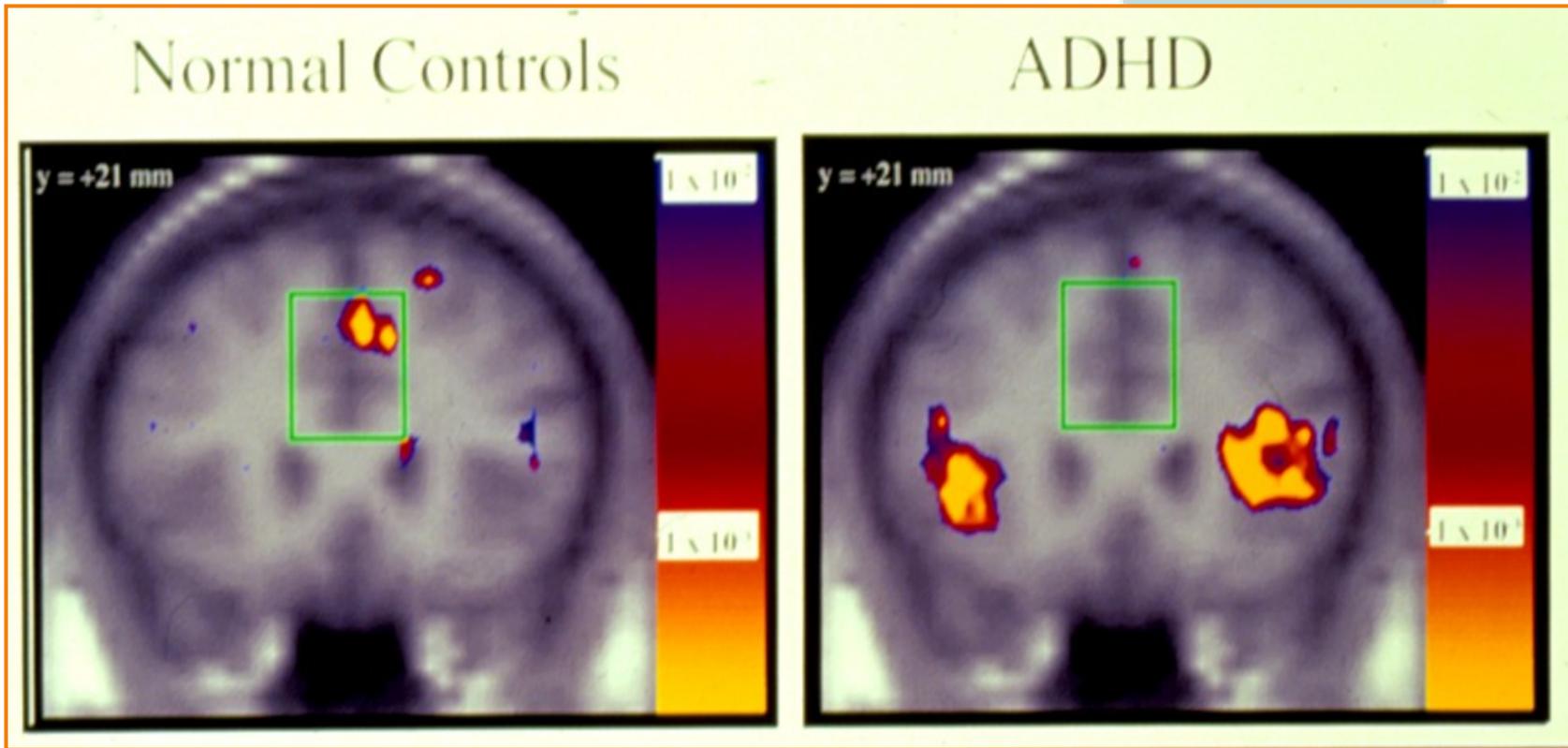
# Heredabilidad del TDAH



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



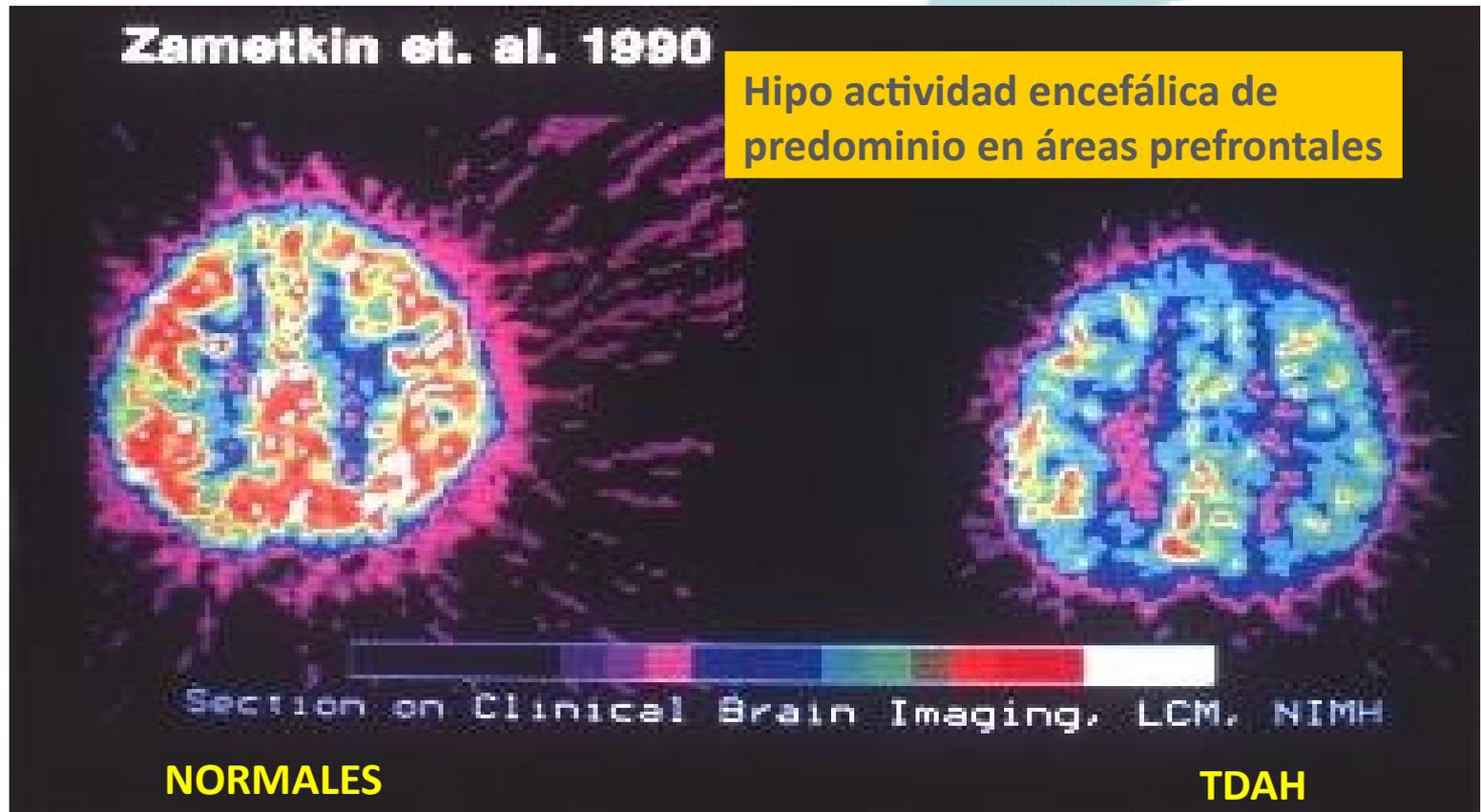
## Reducción Anterior de actividad en Circunvolución Cingulada en TDAH



**Tarea cognitiva: Stroop**

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

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



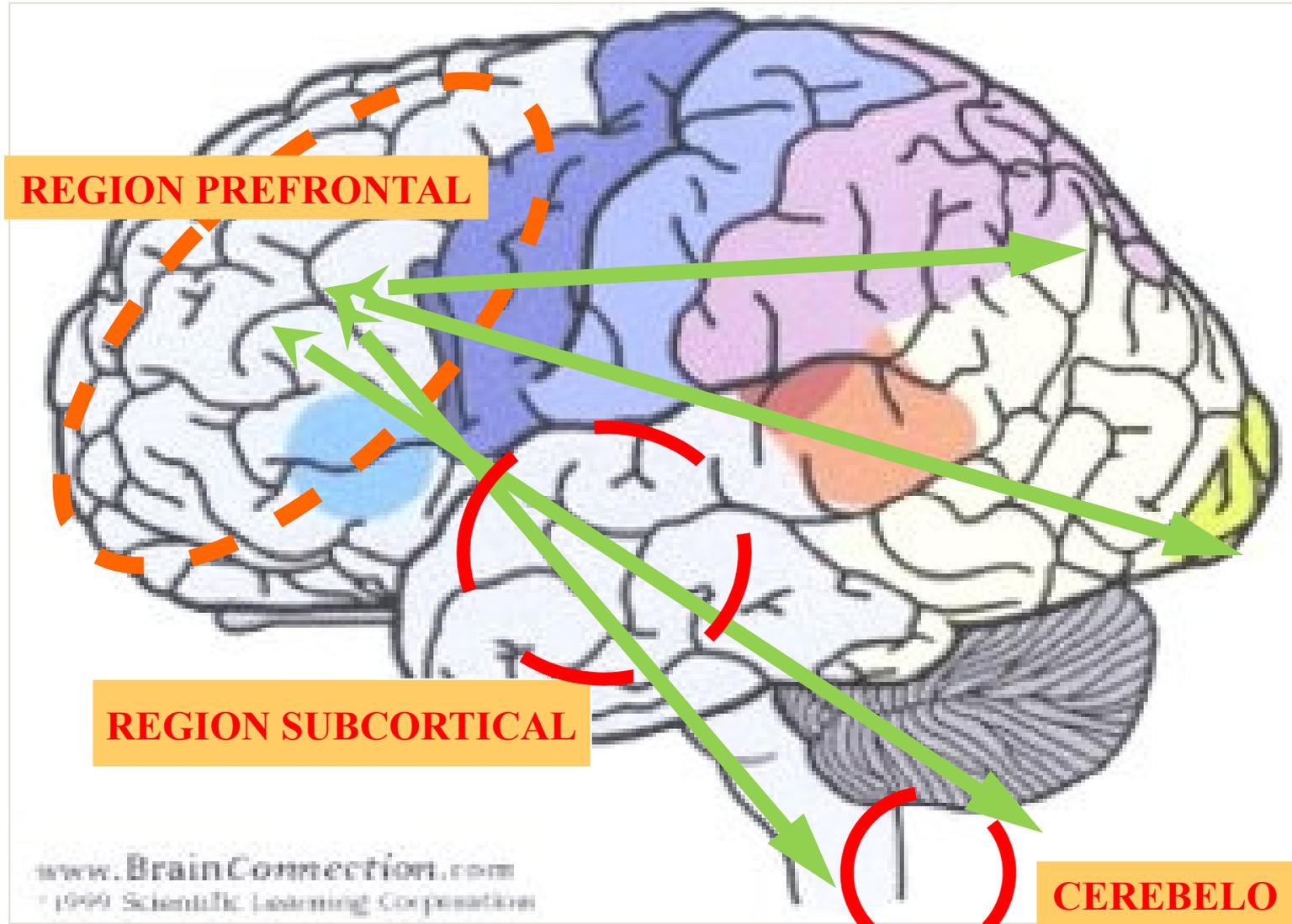
# Circuitos Neuronales afectados en TDAH

Convergencia hallazgos  
Neuroanatómicos y Neurofuncionales

## Alteración de un CIRCUITO ESPECÍFICO en TDAH:

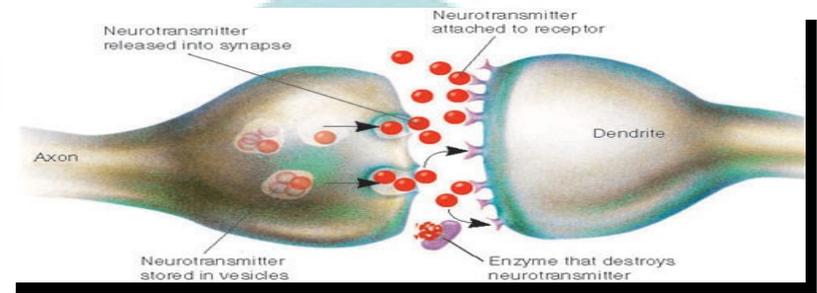
- Regiones PREFRONTALES (derecha)
- Ganglios de la base
- Cerebelo

# BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ATENCIÓN



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

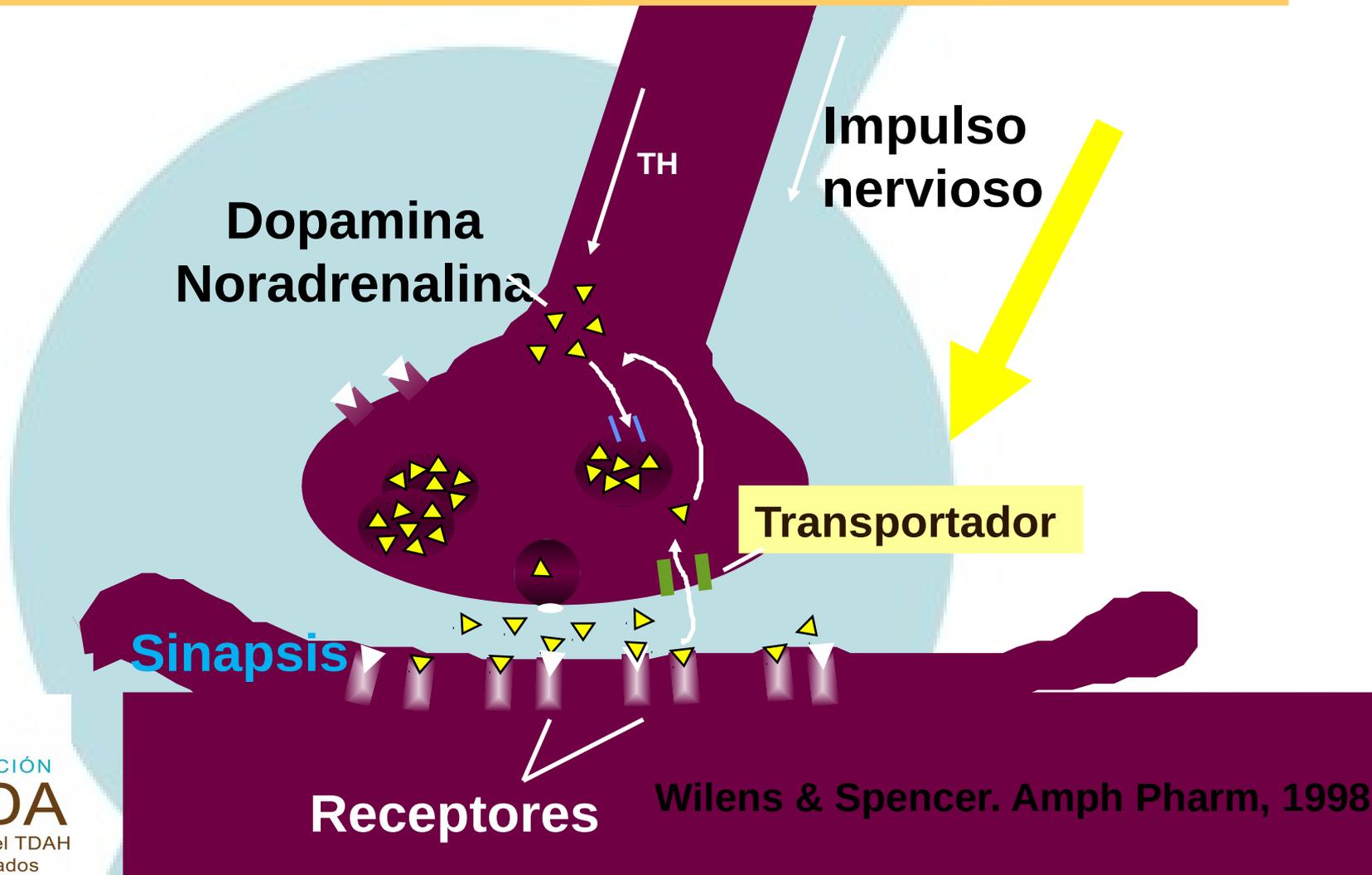
# FisioPatología del TDAH



- ▶ La dopamina (DA) y la Noradrenalina (NA) son los transmisores fundamentales de los circuitos asociados al TDAH (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).

## 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.
- Autoreforzamiento.
- 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 Institute 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**

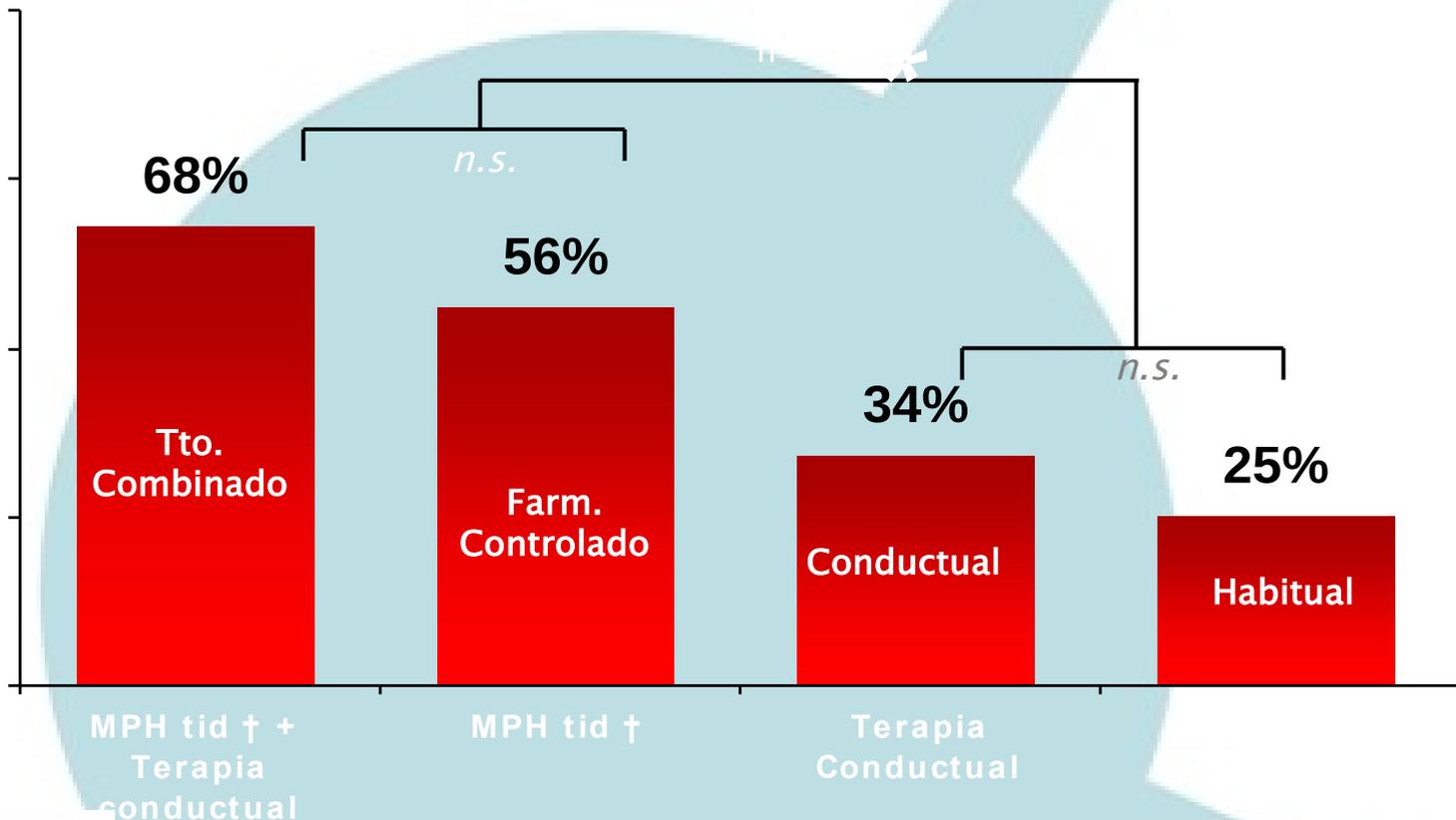
**Tto. Farmacol  
Optimizado  
145**

**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 y 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-estriados (mejoran impulso cerebral).

# 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.
- 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”

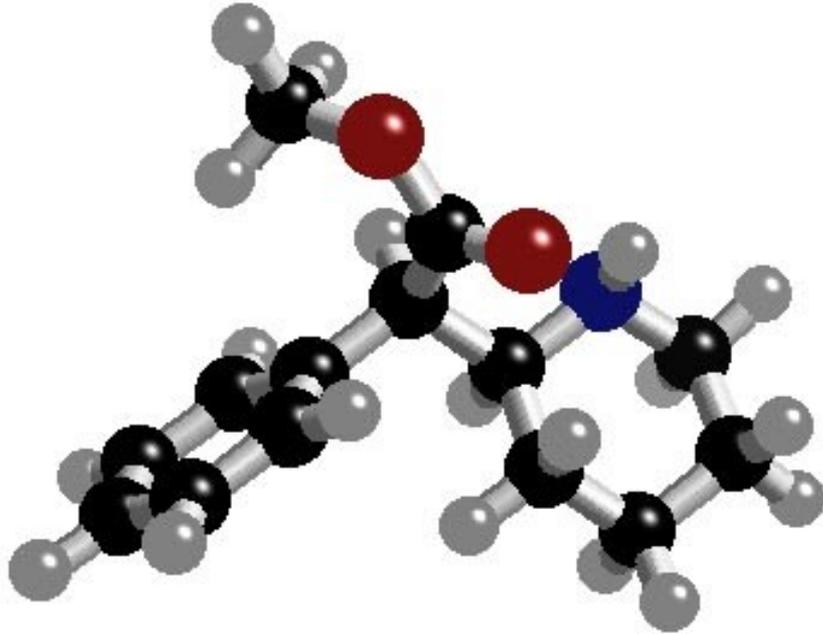
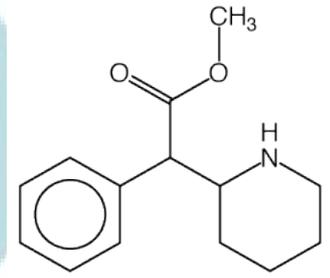


Inhibiendo la recaptación presináptica de catecolaminas al bloquear la acción de los transportadores

El metilfenidato actúa inhibiendo la recaptación presináptica de catecolaminas, al bloquear la acción de sus transportadores<sup>12,14</sup>

“ Los psicoestimulantes son la medicación de primera elección en el tratamiento farmacológico del TDAH puro ”<sup>14</sup>

# METILFENIDATO: FARMACOCINETICA



Clorhidrato de Metilfenidato

- **Absorción oral buena y rápida**
- 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.

## 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.**

## 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.

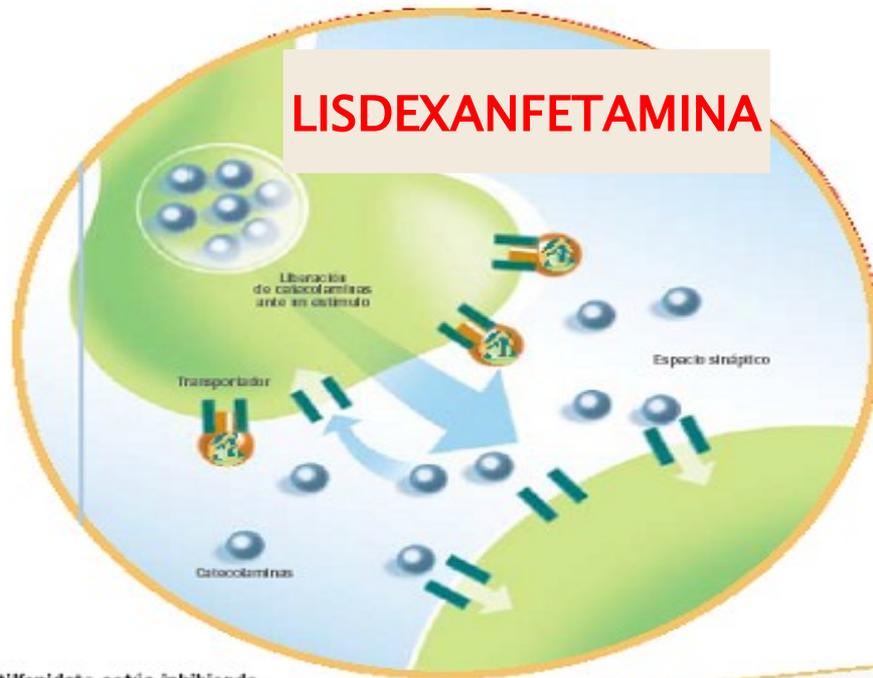
## Liberación intermedia: Equasym (10, 20, 30 mg)

- 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 de una mayor control en el horario 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).

# Lisdexanfetamina/Elvanse acción “fisiológica”



El metilfenidato actúa inhibiendo la recaptación presináptica de catecolaminas, al bloquear la acción de sus transportadores<sup>(12)(14)</sup>

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

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



# ESTIMULANTES: LISDEXANFETAMINA/ Elvanse

- Fármacos simpaticomiméticos (NA/DA)
- Indicado en niños 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: LISDEXANFETAMINA

- 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: LISDEXANFETAMINA

- **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

# EFFECTOS SECUNDARIOS: ESTIMULANTES

- 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 diastolica.
- **Ansiedad/ nerviosismo, irritabilidad.**
- **Letargo, fatiga** (“demasiado apagado o serio”)
- **Aparición o empeoramiento tics.**

Leves, transitorios  
Dosis dependiente

# 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).

# 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 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

# 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)).

The European College of  
Neuropsychopharmacology

ECNP  
Neuropsychopharmacology  
Award 2005

The European College of  
Neuropsychopharmacology

ECNP  
Neuropsychopharmacology  
Award 2005

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 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.

# 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 (descongestivos 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 nauseas, 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).

# GUANFANCINA: INTUNIV

- El **Intuniv** es una nueva medicación alternativa a los tratamientos existentes para el **TDAH**.
- Llega con la expectativa de ayudar a controlar principalmente el apartado del **TDAH** relacionado con la impulsividad, los problemas de **conducta**, **agresividad**, **tics** e incluso **Síndrome de Tourette**.
- El **Intuniv** (Guanfacina) se presenta en comprimidos de liberación prolongada de 1,2,3,y 4 mg.

# GUANFANCINA: INTUNIV

- **Guanfacina es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa2A postsinápticos**
- Indicado cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces.
- Necesita Visado para ser financiado por la seguridad social

# GUANFANCINA: INTUNIV

- La dosis inicial recomendada es de 1 mg de guanfacina.
- - La dosis se puede umentar en incrementos de no más de 1 mg por semana. Se debe personalizar la dosis según la respuesta y tolerabilidad del paciente.
- - Intuniv se toma una vez al día por la mañana o por la noche. Intuniv no se debe triturar, masticar ni romper antes de tragarlo porque esto aumenta la velocidad de liberación de guanfacina.
- - Intuniv puede producir somnolencia y sedación principalmente al comienzo del tratamiento y normalmente pueden durar de 2 a 3 semanas o más en algunos casos.
- - Cuando se interrumpe la administración de Intuniv, la dosis se debe modificar de forma gradual, con reducciones de no más de 1 mg cada 3 a 7 días.

# GUANFANCINA: INTUNIV

## Efectos secundarios:

- Aumento del apetito.
- Somnolencia.
- Hipotensión.
- Cefalea
- Dolor abdominal

# 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***