

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH

El tratamiento neurofarmacológico del TDAH pretende mejorar los impulsos nerviosos en determinados circuitos neuronales, mediados por la dopamina (DA) o por la noradrenalina (NA), cuyo funcionamiento no es adecuado.

Los conocimientos actuales en este ámbito son en gran medida empíricos, por lo que las afirmaciones sobre el mecanismo de acción de cada fármaco, la interacción entre éstos y los neurotransmisores, etc, son al menos en parte especulativas. (1)

La terapia farmacológica es parte del tratamiento en la mayoría de los casos, y se ha visto que su eficacia sobre los síntomas centrales del TDAH es superior a las intervenciones no farmacológicas, cuando ambos tipos de intervenciones se valoran de forma independiente. (4,5)

Entre los criterios a tener en cuenta para su instauración figuran la edad del niño, la severidad de los síntomas y el perjuicio de éstos sobre el funcionamiento escolar, familiar y social, la presencia de otros trastornos asociados, y la percepción de la familia respecto a la medicación, que condiciona en gran medida el cumplimiento terapéutico. (2,6)

El objetivo del tratamiento farmacológico es disminuir la frecuencia e intensidad de los síntomas propios del trastorno, lo que ha de facilitar el empleo de estrategias para su control. (3)

No se dispone de tratamiento curativo en la actualidad: los fármacos se limitan al alivio de los síntomas mientras se están utilizando. (3,7)

El tratamiento farmacológico del TDAH se ha resumido tradicionalmente en el uso de tres grupos de medicamentos: **estimulantes, antidepresivos, y otras sustancias**. El arsenal terapéutico disponible para el control de los síntomas de la hiperactividad se ha modificado con la reciente introducción de **atomoxetina**, que vendría a situarse al mismo nivel de los estimulantes dentro del esquema de tratamiento del TDAH.

ESTIMULANTES

El tratamiento del TDAH con estimulantes se remonta al año 1937, cuando se observó el efecto positivo de la anfetamina en niños con comportamientos disruptivos (8,9). Desde entonces y hasta la actualidad, existe un número considerable de estudios que respaldan la eficacia de los psicoestimulantes en este trastorno. (4,5,10)

Los fármacos estimulantes (anfetamina y compuestos relacionados) **aumentan, por distintos mecanismos, la disponibilidad de DA y NA el espacio extraneuronal**, si bien sus efectos sobre el comportamiento son atribuibles principalmente a la DA (2,11). Aunque en realidad se desconoce el mecanismo exacto de actuación de estos fármacos, hoy se puede asegurar que **su efecto no es "paradójico"**, como se había venido afirmando, ya que existen respuestas similares a nivel de atención y conducta en pacientes con TDAH, y en niños o adultos sanos tratados con estimulantes a dosis iguales (12); de hecho, la respuesta a los estimulantes no es diagnóstica. (10)

El resultado clínico obtenido con un estimulante no es predictivo de los obtenidos con otros. Los estudios indican una tasa de respuesta del 70-80% a metilfenidato o dextroanfetamina, y un 90% si se prueban los dos. Por tanto, si un niño no responde a un psicoestimulante, es recomendable probar con otro. (2,4,6)

Los estimulantes reducen notoria y rápidamente las manifestaciones clínicas más evidentes de inquietud, inatención e impulsividad, mejoran la calidad de las relaciones sociales, disminuyen la agresividad, y aumentan la obediencia. También mejoran el rendimiento académico y las actividades escolares, aunque de forma menos intensa que el comportamiento y la atención. (2,12)

Metilfenidato

En España, el único estimulante disponible para el tratamiento del TDAH es

metilfenidato (MFT). Su uso sólo está aprobado en niños de más de 6 años y adolescentes (13,14); existen pocos estudios sobre su empleo en niños en edad preescolar y, por otra parte, durante esta etapa los cuadros observados pueden responder simplemente a retrasos en la maduración y no a un auténtico TDAH. Además, los efectos adversos pueden ser mayores. En estos casos sería conveniente recurrir a otra modalidad terapéutica, y posponer el uso de fármacos. (2,9)

Metilfenidato ha demostrado su eficacia tanto en el trastorno con predominio inatento como hiperactivo, aunque al parecer en el primer caso la frecuencia e intensidad de la mejoría es menor. (9)

Farmacocinética

MTF es un agente de corta duración, cuyo efecto comienza a los 30-60 minutos tras su administración, alcanza la máxima efectividad al cabo de 1-2 horas, y es capaz de suprimir los síntomas durante una media de 3-4 horas. La eliminación es igualmente rápida, antes de transcurridas 24 horas. (8,9)

Posología

Para determinar la posología más adecuada, es preciso tener en cuenta que la dosis eficaz no guarda relación con la edad, el peso, o la severidad de los síntomas, ya que al parecer la metabolización de las anfetaminas es una característica propia de cada individuo. En consecuencia, siempre es preciso realizar un **ajuste individualizado**, con la finalidad de conseguir un **máximo beneficio terapéutico con el mínimo de efectos indeseables**.

S U M A R I O

► ESTIMULANTES		
Metilfenidato		pag. 1
► ATOMOXETINA		pag. 4
► OTROS TRATAMIENTOS		pag. 6
► PAPEL DEL FARMACÉUTICO		pag. 7

Aunque se han publicado distintas recomendaciones relativas al ajuste posológico, la pauta más deseable consiste en:

-Comenzar con la dosis más baja (5 mg), administrada 2-3 veces al día. Da mejor resultado el uso de 3 dosis, ya que así se cubre de forma óptima el horario escolar y la realización de las tareas en casa. Así, se propone la administración con el desayuno, la comida, e inmediatamente después de clase, con la merienda. (5,8,15)

-Ante la ausencia de mejoría, efectuar incrementos semanales de 5 mg, hasta conseguir el efecto deseado. Suelen ser necesarias de 2 a 4 evaluaciones (y aumentos de dosis) durante el primer mes, hasta encontrar la dosis adecuada. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 60 mg. (3,13,14)

Los niños con TDAH tipo inatento suelen responder mejor a dosis bajas, mientras que los del tipo hiperactivo o combinado responden a dosis moderadas o altas. (6,8,12)

Se ha hablado de la posibilidad de desarrollar tolerancia con la escalada de dosis. Aunque existen pocos datos sobre esta circunstancia, las escasas publicaciones al respecto sugieren que la reducción del efecto terapéutico se asociaría a dosis diarias superiores a 40 mg. (5)

Cuando al cabo de un mes no se haya observado una mejoría de los síntomas, una vez efectuados los sucesivos ajustes de dosis, y habiendo descartado como causas del fracaso terapéutico la presencia de otras patologías asociadas, o una falta de cumplimiento terapéutico, se deberá suspender el tratamiento. (2,3,13,14)

Si la respuesta es buena y no existe comorbilidad, se efectuarán evaluaciones del tratamiento cada 3-6 meses, para determinar las mejoras sobre la conducta, los efectos secundarios y su manejo, el grado de cumplimiento, etc. (6,8)

Eficacia

La eficacia del tratamiento con MTF está ampliamente avalada por más de 50 años de experiencia clínica; existe un considerable número de estudios que respaldan su eficacia a corto plazo en la reducción de los tres síntomas nucleares del TDAH, así como en la mejora del rendimiento académico, la conducta, y la interacción social con los compañeros, cuidadores y padres. (3,4,9,11)

En la mayoría de las ocasiones, es el fármaco de primera elección en el TDAH, y su respuesta es positiva en torno al 70% de los casos. (2,4,5)

Efectos adversos

La mayor parte de los efectos adversos de MTF son dosis-dependientes, y presentan gran variabilidad interindividual. Es frecuente su disminución al cabo de 1-2 semanas del inicio de la terapia, y normalmente desaparecen con una reducción de dosis, un ajuste en los tiempos de administración, o con la suspensión del tratamiento (5,15). Es posible que algunos de ellos estén relacionados con el propio trastorno, ya que pueden observarse antes del tratamiento o con el uso de un placebo, como es el caso de la irritabilidad o la labilidad emocional. (5,9)

En general, la relación beneficio-riesgo en la edad pediátrica es favorable, la tasa de reacciones adversas importantes es inferior al 4%. (15)

Los efectos adversos más frecuentes son la disminución del apetito, insomnio, dolor abdominal, cefalea, e irritabilidad (2,5,6). Los efectos secundarios a medio-largo plazo aparecen con menor frecuencia, y entre ellos pueden citarse la disminución del crecimiento, los tics, el potencial riesgo de drogadicción, y los efectos cardiovasculares (2,3). Existen algunas estrategias para el manejo de los posibles efectos adversos, según se refleja en la tabla adjunta. (tabla 1)

Liberación inmediata frente a liberación retardada

Durante un tiempo, la única especialidad disponible con MTF para el tratamiento del TDAH fue Rubifen® 5, 10 y 20 mg, que se corresponde con la forma de liberación inmediata. Las principales limitaciones del uso del MTF clásico se refieren a:

- la necesidad de administrar 2-3 dosis diarias para conseguir una cobertura continuada de 12 horas; con el riesgo, según este esquema posológico, de aparición de efectos secundarios por sobredosificación (picos de medicación), o de efecto rebote al concluir el tiempo de respuesta terapéutica.

Además, y como es lógico, alguna de las dosis habrá de administrarse en el centro escolar, lo que supone múltiples problemas relacionados con la estigmatización del niño, o las normas estrictas respecto a medicación en algunas escuelas.

- el incumplimiento: olvidos involuntarios o no, especialmente durante el horario escolar; con el riesgo añadido de fomentar usos ilícitos por parte de compañeros del niño, a quienes éste puede hacer entrega de la medicación. (1,11)

A partir de los problemas planteados con el fármaco de liberación inmediata, y con objeto de solucionarlos, se han ido

desarrollando distintas líneas de investigación farmacológica: una de ellas se ha orientado en el sentido de ampliar la duración del efecto de MTF (estimulantes de acción prolongada), en tanto que otras tratan de desarrollar fármacos que eviten algunos inconvenientes de éste.

En España, la única forma de administración de MTF de liberación prolongada disponible desde 2004 hasta hace muy poco tiempo ha sido Concerta®, basada en la tecnología OROS (Oral Release Osmotic System), y comercializada en dosis de 18, 36 y 54 mg. La cápsula contiene dos compartimentos, uno que libera de forma inmediata el 22% de la dosis total de fármaco (pico inicial al cabo de 1-2 h), mientras que el otro libera de forma sostenida el resto de la dosis, según un mecanismo determinado por la entrada de contenido gástrico en el mismo. De esta forma, se consigue un efecto sostenido durante 10-12 horas, con la misma respuesta a corto plazo que la obtenida con MTF de liberación inmediata, administrado 3 veces al día. (2,17)

La instauración del tratamiento con MTF puede llevarse a cabo con formas de liberación inmediata o prolongada, si bien lo habitual es determinar la dosis óptima para el paciente con Rubifen® y cambiar después a Concerta®, para lo cual se tiene en cuenta la equivalencia siguiente:

- Concerta® 18 mg (una toma con el desayuno) para Rubifen® 5 mg administrado tres veces al día.
- Concerta® 36 mg para Rubifen® 10 mg administrado tres veces al día.
- Concerta® 54 mg para Rubifen® 15 mg administrado tres veces al día.

Es posible también instaurar desde el principio el tratamiento con Concerta®. Para ello, la dosis de inicio es de 18 mg una vez al día, pudiendo efectuarse incrementos semanales de 18 mg diarios sin sobrepasar la dosis de 54 mg/día. (2,14,15)

En fechas recientes ha sido comercializado Medikinet®, una nueva forma de MTF de liberación prolongada, que se presenta en cápsulas de 20, 30 y 40 mg. En este caso, el contenido de la cápsula está constituido por dos tipos diferentes de pellets de MTF, la mitad de ellos de color blanco y liberación inmediata, y la otra mitad azules y de liberación prolongada, asegurando un efecto sostenido durante las 8 horas posteriores a la administración.

Las cápsulas han de tragarse enteras con un poco de líquido, o pueden abrirse para espolvorear su contenido en una pequeña cantidad (una cucharada) de alimento blando (yogur, compota de manzana), y tomarlo inmediatamente.

La administración ha de realizarse por la mañana con el desayuno o después de él. De no hacerlo así, la liberación sostenida no es adecuada. (18)

Medikinet® 20 mg sería equivalente a la administración de 10 mg de MTF de liberación inmediata dos veces al día.

A partir de este momento, en que es posible elegir entre dos formas distintas de liberación prolongada, la práctica clínica puede comenzar a veces con una decisión sobre el perfil de efectos deseado a lo largo del día:

- la pérdida de control de los síntomas por la tarde, o la importancia que la familia concede a dicho control vespertino, indicará la elección de la forma de acción más prolongada (Concerta®).
- la presencia de insomnio puede inclinar la elección hacia la forma de duración de acción menor (Medikinet®).
- el perfil plasmático de Concerta® (menor fracción de liberación inmediata) significa que el control de los síntomas por la mañana se consigue a expensas de la exposición a una mayor cantidad global de fármaco. Cuando este hecho es motivo de preocupación para la familia, es preferible recurrir a Mediket®, o bien combinar Concerta® con una dosis de liberación inmediata por la mañana (para el control matinal), o por la tarde (para prevenir el efecto rebote).
- por último, la posibilidad de vaciar el contenido de la cápsula para su administración es una ventaja importante en niños con dificultad para tragar. (17)

No se han encontrado diferencias significativas en términos de eficacia ni de incidencia de efectos adversos entre las formas de liberación inmediata y prolongada. Estudios recientes confirman las ventajas de las formas de liberación prolongada, en el sentido de que consiguen una mayor adherencia al tratamiento, precisan menos cambios del mismo, y requieren menos atenciones de urgencia. También los padres manifiestan una satisfacción mayor, y se sugiere que existe un menor riesgo de abuso o mal uso. (15,17,19)

El principal inconveniente es, sin lugar a dudas, su precio, ya que las formas de liberación prolongada son considerablemente más caras.

En cualquier caso, para ambas formas existen ventajas e inconvenientes, de manera que la elección de una u otra debe tener en cuenta múltiples factores (ver tabla). Lo habitual, según ya se ha dicho, es realizar el ajuste de dosis utilizando la forma de liberación inmediata, y una vez encontrada la dosis óptima realizar el paso a la forma equivalente de liberación prolongada. Pero también es posible utilizar una combinación de ambas, de manera que si una forma de liberación prolongada se queda "corta", es preferible suplementar con una dosis de liberación inmediata en el momento que se juzgue adecuado (por la mañana o por la tarde), en vez de pasar a la dosis inmediatamente superior de liberación prolongada. (2)

Interacciones

MTF no debe utilizarse en pacientes tratados (actualmente o en las dos semanas previas) con IMAOs, por el riesgo de crisis hipertensivas fatales. (8,9,13,14)

Es probable que MTF produzca una inhibición del metabolismo de algunos antidepresivos (tricíclicos e ISRS), anticoagulantes cumarínicos, y ciertos antiepilepticos (fenobarbital, fenitoína, primidona), lo que haría necesario reducir la dosis de dichos fármacos durante el tratamiento conjunto, y ajustar la posología al iniciar o suspender la terapia con MTF. (13,14)

Debido a posibles aumentos de la presión arterial, se recomienda precaución en el uso concomitante de medicamentos con efecto vasopresor.

En el caso concreto de Medikinet, no se recomienda su administración junto con bloqueantes de los receptores H2 o antiácidos, ya que se puede producir una liberación más rápida de la cantidad total del principio activo. (18)

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende del paciente. Con frecuencia debe man-

tenerse al menos hasta la adolescencia. En el 25-45% de los casos, es posible interrumpirlo en la adolescencia, y en otro porcentaje similar, sigue siendo útil en la edad adulta. (12). En cualquier caso, no es preciso suspender la administración de MTF al llegar a la pubertad, puesto que su eficacia en adolescentes y adultos está bien establecida. (5)

El temor a los efectos adversos lleva al establecimiento de las llamadas "vacaciones terapéuticas", con fin de minimizar los hipotéticos efectos sobre el crecimiento, mejorar el apetito, etc. En los casos en los que existe una evidente pérdida de peso, y se hayan utilizado todas las estrategias posibles para compensarla, se puede recomendar suspender la medicación los fines de semana y períodos vacacionales. (16)

Por otra parte, las "vacaciones terapéuticas" deben cubrir otro objetivo fundamental, que es la evaluación de la efectividad del tratamiento estimulante. La práctica habitual consiste en realizar interrupciones breves (hasta dos semanas) del tratamiento, al menos una vez al año, valorando el resultado según la información obtenida a partir de padres, profesores y del propio niño afectado. Si no hubiese diferencia en el comportamiento con o sin medicación, podría plantearse una suspensión más prolongada. En cambio, si el paciente tiene una conducta "difícil" con o sin tratamiento, sería preciso replantear las dosis, valorar el cambio a otro medicamento, o plantear estrategias no farmacológicas. (5)

En cualquier caso, es importante recordar que no se trata de vacaciones escolares, ya que el paciente bien controlado necesita seguir tomando la medicación, que no sólo afecta a su rendimiento escolar sino también a sus relaciones familiares y sociales. Y nunca se harán coincidir con el inicio del curso escolar, ni con la participación en actividades donde se necesite su intervención social, como campamentos, etc. (4)

Comparación entre MTF de liberación inmediata o sostenida (2)

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Rubifen®	Cálculo inicial de dosis más fácil. Se puede fraccionar. Mejor evaluación de posibles efectos secundarios del fármaco. Más barato. Preferible en niños pequeños.	Requiere 2-3 dosis al día, por tanto menor adherencia al tratamiento. Necesidad de administración en la escuela. Puede faltar cobertura terapéutica en algún momento del día.
Concerta® Medikinet®	Mejor adherencia al tratamiento. Mejor curva plasmática. Evita estigmatización y facilita la confidencialidad. Preferible en niños mayores y adolescentes.	Cálculo de dosis inicial más difícil. No se puede masticar, difícil de tragar. (Concerta®) Más caro.

(Tabla 1)

EFECTO ADVERSO	OPCIONES DE MANEJO
Disminución del apetito Se llega a referir hasta en el 80% de los casos, y conlleva pérdida de peso en el 15% de los pacientes. Rara vez justifica la retirada del tratamiento. (12)	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar el fármaco con la comida o justo después. - Sugerir varias ingestas ligeras a lo largo del día, utilizar dietas hipercalóricas, o introducir un mayor aporte de calorías en la cena, ya que la inapetencia es menor en este momento del día. (2,5,6,16) - En casos muy concretos, añadir ciproheptadina como estimulante del apetito (2,12); la administración de una dosis nocturna (4-8 mg) de ésta sirve para paliar tanto la pérdida de apetito como el insomnio. (1)
Insomnio Sobre todo, de conciliación. Hay que diferenciarlo claramente de hábitos previos, o de un problema inherente al TDAH; o que exista una reducción real de número de horas de sueño pero con buena calidad del mismo, sin signos de somnolencia diurnos. (2,16)	<ul style="list-style-type: none"> - Adelantar lo máximo posible la tercera toma de la tarde, o bien reducir la dosis administrada. - Adelantar la administración de MTF de liberación prolongada (1-2 h antes de levantarse). - Añadir otros fármacos (clonidina, antidepresivos, otros fármacos inductores del sueño), cuando no es posible reducir o eliminar las dosis de la tarde. (2,6,12)
Tics Asociados inicialmente al tratamiento con estimulantes, esta relación está hoy en entredicho (6,16). No obstante, suele ser recomendable una cierta precaución en la administración de MTF.	<ul style="list-style-type: none"> - Si los tics son moderados, reducir la dosis de MTF (especialmente si el tratamiento está siendo efectivo). - Si no se controlan, considerar otra medicación alternativa (antidepresivos tricíclicos, clonidina). (2,5)
Efectos cardiovasculares MTF puede, por su propio mecanismo de acción, incrementar la presión arterial diastólica (3 mmHg) y la frecuencia cardíaca (5 latidos/min). (2)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar el riesgo cardiovascular previo (detección de cualquier patología que contraindique la medicación). - Controlar regularmente presión arterial y pulso (con cada aumento de dosis, en las visitas trimestrales o semestrales, etc). (2,13,14)
Disminución del crecimiento Algunos pacientes reducen su velocidad de crecimiento durante los primeros 2-3 años de tratamiento, sin que ello afecte a la talla final. Si a largo plazo se produce, suele ser por efecto de una reducción calórica. (2,6)	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorizar peso y talla. - Efectuar descansos en la toma del fármaco (en fines de semana, vacaciones) para recuperar el apetito y reducir el hipotético impacto en el crecimiento, sobre todo si es causa de ansiedad en los padres, o si el retraso es significativo. (4,5,16) - Si el retraso es significativo, considerar una medicación alternativa. (6)
Riesgo de abuso o drogadicción Los distintos estudios clínicos que han evaluado este riesgo demuestran que el uso de estimulantes no sólo no induce adicción, sino que aparentemente la previene. (2,7)	<ul style="list-style-type: none"> - Cuando existe riesgo de abuso de sustancias por el entorno familiar, es preferible el uso de MTF de liberación sostenida. (2) - Si se detectan en edad temprana conductas de tipo delictivo, es conveniente recurrir a la terapia multimodal. (12) - Utilizar medicamentos alternativos, como atomoxetina. (17)
Efecto rebote Alrededor del 30% de los niños tratados con MTF presentan, una vez agotado el tiempo de respuesta terapéutica, una reacción consistente en un estado de <i>nerviosismo, mal humor, impulsividad y deterioro de la conducta</i> . Se trata del denominado efecto rebote, se manifiesta principalmente por la tarde, y es causa de mala aceptación del tratamiento por parte de la familia, que lo interpreta como una mala respuesta al fármaco. (8,11,16)	<ul style="list-style-type: none"> - Reajuste horario de la toma de medicamento, o añadir una mínima dosis (2,5-5 mg) por la tarde, cuando se empieza a notar este efecto. (16) - Utilizar formas de liberación sostenida (o combinar liberación inmediata y sostenida). (2,8) - Considerar que, si la irritabilidad es inmediatamente posterior a la administración, puede tratarse en realidad de un pico de medicación (reajustar la dosis). (8)

ATOMOXETINA

Atomoxetina es el primer fármaco no estimulante indicado específicamente para el tratamiento del TDAH en niños, adolescentes, y adultos. Aprobado por la FDA americana en noviembre de 2002, y en el Reino Unido en mayo de 2004, se comercializa en España desde el pasado mes de julio por Lilly S.A., con el nombre de Strattera®.

Si bien se consideró inicialmente como opción terapéutica para el trastorno

depresivo mayor, los estudios de fase II para esta indicación se detuvieron en 1990. En 1998 se evidenció su potencial eficacia en el tratamiento del TDAH, lo que dio paso al desarrollo de estudios posteriores en la población pediátrica, hasta su aprobación para el tratamiento de este trastorno.

Aunque el mecanismo preciso por el que consigue su efecto beneficioso en el TDAH aún no está del todo claro, atomoxetina (ATX) es un inhibidor altamente selectivo de la recaptación de la

NA, aumentando así la disponibilidad de este neurotransmisor en la corteza prefrontal. Aunque también incrementa los niveles de DA, no lo hace en las regiones corticales (cuerpo estriado, *nucleus accumbens*) relacionadas con el desarrollo de tics o con el riesgo de abuso. (20,21)

Farmacocinética

ATX se absorbe rápidamente tras su administración oral, con o sin alimentos, alcanzando el nivel plasmático máximo al cabo de 1-2 horas. Se metaboliza en

(Tabla 2)

EFFECTO ADVERSO	OPCIONES DE MANEJO
Náuseas, vómitos, dolor abdominal De carácter transitorio, suceden normalmente durante el primer mes de tratamiento. (22)	- Administrar el fármaco con la comida. (21)
Disminución del apetito Efecto muy frecuente, suele ir asociado a la pérdida de peso con el inicio del tratamiento. Las tasas de crecimiento a los 2 años de tratamiento son casi normales. (22,24)	- Sugerir varias ingestas ligeras a lo largo del día, utilizar dietas hipercalóricas, etc.
Somnolencia	- Administrar el fármaco por la noche. (21)
Cambios de humor Desde septiembre de 2005, se incluye en la información del producto la advertencia del incremento del riesgo de suicidio en niños y adolescentes en tratamiento con Straterra®. Al parecer, la aparición de ideas suicidas puede ir precedida de síntomas como ansiedad, agitación, ataques de pánico, irritabilidad, insomnio, etc. (24)	- Monitorizar (entrevistas con el paciente o familiares) los cambios de humor o conducta, indicios de empeoramiento clínico, etc, especialmente durante las 12 primeras semanas de tratamiento. - Si aparecen dichos síntomas, y son severos o se presentan de forma brusca, no habiéndose manifestado antes en el mismo paciente, será preciso reconsiderar el esquema terapéutico o incluso retirar el medicamento. (24)
Irritación ocular Strattera® es un irritante ocular. NO se deben abrir las cápsulas.	- Si el polvo entra en contacto con los ojos, lavar inmediatamente con agua y consultar al médico. Las manos o cualquier superficie potencialmente contaminada debe limpiarse cuanto antes. (24)
Efectos adversos hepáticos En casos aislados, han tenido lugar fallos hepáticos graves. Estas reacciones pueden producirse varios meses después del inicio del tratamiento, por lo que, ante un paciente con ictericia o evidencia analítica de daño hepático, es preciso proceder a la retirada del fármaco. Ante el primer síntoma de lesión hepática (prurito, ictericia, orina oscura, dolor en hipocondrio derecho o síntomas gripales sin causa aparente) en un paciente en tratamiento con Straterra®, debe realizarse una determinación de transaminasas. Sin embargo, no se recomiendan las determinaciones analíticas de función hepática como rutina.	
Efectos cardiovasculares ATX debería utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión, taquicardia o trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares, puesto que puede incrementar la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Tales incrementos no tienen significación clínica en pacientes sin patología previa. En cualquier caso, la tensión y la frecuencia cardiaca deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, con los ajustes de dosis, y periódicamente mientras se esté utilizando el fármaco.	
Retención urinaria y disfunción sexual En pacientes adultos, son frecuentes la retención urinaria o la dificultad en la micción. Los datos sobre disfunción sexual (disfunción eréctil, impotencia, disminución de libido, etc) estén probablemente infravalorados.	
Convulsiones El desarrollo de convulsiones es un riesgo potencial asociado a la administración de ATX. Por tanto, el fármaco habrá de utilizarse con precaución en pacientes con historia previa de este problema. (22,24)	

hígado y se excreta mayoritariamente en orina, siendo la vida media plasmática de 5.2 h en metabolizadores rápidos, y de 21.6 h en metabolizadores lentos. Este hecho no afecta a la dosis, la pauta de administración o el espectro de efectos adversos.

Lo que sí es cierto es que sus efectos perduran más tiempo de lo esperable según el perfil farmacocinético descrito, puesto que **el control de la conducta se mantiene una vez que el fármaco se ha eliminado del plasma**. Las razones

no están claras, si bien podría pensarse en las diferencias farmacocinéticas entre plasma y cerebro, o bien en una persistencia del efecto sobre el transportador de NA una vez que el fármaco ha desaparecido del plasma. (20,21)

Posología

- En **niños y adolescentes de menos de 70 kg**, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis total diaria de 0.5 mg/kg/día, que se incrementará después de 7-14 días hasta la

dosis total objetivo de 1.2 mg/kg/día.

El esquema posológico puede contemplar una administración única, por las mañanas, o bien se puede repartir la dosis en dos administraciones, mañana y tarde/noche.

Después de 2-4 semanas adicionales, y si aún no se ha alcanzado una respuesta significativa, podría aumentarse la dosis máxima hasta 1.4 mg/kg/día. (6,21)

- En **adultos y adolescentes de más de 70 kg** se comienza con una dosis total diaria de 40 mg, llegando en 7-14 días

a la dosis objetivo de 80 mg/día, en una toma matutina o en dos administradas por la mañana y tarde/noche. Si no se alcanzase un nivel de respuesta significativa, en 2-4 semanas adicionales podría aumentarse la dosis máxima hasta 100 mg diarios. (6,21)

Eficacia

Atomoxetina reduce los síntomas nucleares del TDAH con eficacia similar a la de los estimulantes. (6,19)

Su principal interés radica en que puede considerarse un tratamiento de primera línea en aquellos pacientes en los que el uso de estimulantes no esté indicado:

- pacientes con TDAH, que presentan ansiedad y depresión como patología comórbida, lo que puede suceder hasta en un 30% de los casos; en esta situación, los psicoestimulantes mejoran los síntomas del TDAH pero pueden empeorar la patología asociada; ATX se ha mostrado eficaz en dicha comorbilidad, tanto si se administra de forma aislada como si se asocia a fluoxetina. (1,17)
- en presencia de tics, situación en la que siempre se ha rechazado (y a tenor de los conocimientos actuales, con excesivo celo) el empleo de estimulantes. (1,21)
- en los casos en que la conciliación del sueño es muy problemática, ya que ATX no afecta a la estructura del mismo. (6,20)
- cuando, por distintos motivos, existe riesgo de abuso de sustancias. (6,17,20)
- O, en general, en el 10-30% de pacientes que no responden a los estimulantes, o en los que los efectos adversos son difícilmente tolerables.

Son ventajas adicionales la posibilidad de mejorar la adherencia al tratamiento (puede administrarse una vez al día), o la ausencia del fenómeno "on-off" o efecto rebote al agotarse el efecto terapéutico, que obliga a añadir dosis adicionales con el fin de mantenerlo.

En todos los casos, es importante advertir a los pacientes de que el efecto terapéutico puede no ser completo hasta al menos 4 semanas después de la instauración del tratamiento. (6,22)

Cambio de tratamiento

La estrategia de cambio del tratamiento con estimulantes a la administración de ATX queda, según información emitida por el laboratorio comercializador, a criterio del especialista.

En los ensayos clínicos, el esquema utilizado supone el abandono del tratamiento estimulante al cabo de 1-2 días del inicio de la administración de ATX. Sin embargo, en la práctica habitual

muchos clínicos añaden Strattera® y comienzan una pauta de retirada del estimulante. Puesto que esta estrategia no es la empleada en los ensayos, y consecuentemente no existen datos que evalúen dicha práctica, el laboratorio fabricante no puede recomendarla; sin embargo, los resultados de un pequeño ensayo pre-clínico utilizando la administración conjunta de ATX y metilfenidato no mostraron un incremento de los efectos cardiovasculares respecto a los atribuibles al estimulante solo. (23). Y, de esta forma, se asegura el control de los síntomas del paciente mientras se instaura el efecto de atomoxetina. (21)

En cuanto a la retirada del fármaco, no se han observado problemas (rebote o síndrome de abstinencia) tras la interrupción brusca del mismo, por lo que no parece necesaria una reducción progresiva de la dosis para el cese del tratamiento. (1,21,22)

Interacciones

ATX no debe emplearse en combinación con IMAOs.

La coadministración con ciertos inhibidores del metabolismo hepático del fármaco como paroxetina o fluoxetina, obliga a un ajuste posológico del fármaco. Así, aunque se inicie el tratamiento con la dosis estándar, el incremento posterior debe hacerse con precaución.

Los efectos a nivel cardíaco y/o cardiovascular obligan a la precaución en la administración junto a salbutamol (u otros agonistas β_2), fármacos susceptibles de prolongar el intervalo QT (neurolepticos, antiarrítmicos, moxifloxacino, eritromicina, etc), o medicamentos con efecto vasopresor.

También deben extremarse las precauciones en la asociación con fármacos que reducen el umbral convulsivo, como antidepresivos, neurolepticos, bupropion, o tramadol.

Por último, la coadministración junto a medicamentos que afectan a los niveles de NA (antidepresivos como imipramina, venlafaxina, mirtazapina, o descongestivos como pseudoefedrina o fenilefrina), puede potenciar los efectos farmacológicos de ATX. (21,22)

Efectos adversos

La mayor parte de los efectos adversos asociados a la administración de ATX son transitorios, y disminuyen en los primeros meses de tratamiento. (tabla 2)

La ATX, consecuentemente con su mecanismo de acción y efectos farmacológicos, no está asociada con potencial de abuso o comportamiento de búsqueda del medicamento. (17,20)

OTROS TRATAMIENTOS

Cuando el tratamiento con un estimulante (y, a partir de este momento, con atomoxetina) no ha tenido éxito, ya sea por falta de respuesta terapéutica, por el desarrollo de efectos adversos difícilmente tolerables, o por presencia de comorbilidades asociadas, se hace preciso recurrir a los fármacos de "segunda línea de tratamiento". Entre ellos se cuentan, normalmente, los antidepresivos tricíclicos, agonistas alfa-adrenérgicos, y los antidepresivos no tricíclicos (bupropión). (6)

Antidepresivos tricíclicos (imipramina, desipramina)

Son, junto con los estimulantes, los fármacos más conocidos y estudiados en el tratamiento del TDAH. Su efecto se debe a la capacidad para aumentar los niveles de NA y DA, y se ha visto que entre un 70-90% de los afectados por el trastorno podrían responder favorablemente al tratamiento con este grupo de fármacos. (9,10)

Son más eficaces sobre los síntomas conductuales, en tanto que la mejora sobre el déficit de atención es menor. (1,5,9,10). Entre sus ventajas están la vida media larga, que permite una sola administración diaria, y el efecto beneficioso sobre el patrón de sueño. (4,10)

Sin embargo, sus efectos secundarios son más numerosos, frecuentes y molestos (sequedad de boca, estreñimiento, sedación, ganancia de peso). La potencial cardiotoxicidad (inciden sobre la conducción cardíaca) y la aparición de algunos casos de muerte súbita en niños tratados con desipramina, recomiendan además prudencia en su uso (electrocardiograma antes y durante el tratamiento). (1,9,10)

Este perfil de efectividad-efectos no deseados hace que los antidepresivos tricíclicos sigan relegados a una segunda línea de tratamiento, siendo los pacientes con ansiedad, depresión o tics asociados los principales candidatos a su administración. (9)

Bupropión

Es un antidepresivo con efecto agonista dopamínérgico y noradrenérgico. Se ha empleado con éxito en adolescentes con TDAH y depresión o abuso de sustancias asociados. Su principal riesgo es la disminución del umbral convulsivo, si bien parece que se presenta asociado a las dosis altas, y en pacientes con historia anterior de convulsiones. En España se comercializa como tratamiento de deshabituación tabáquica y, ya más recientemente, como antidepresivo. En ambos casos carece de cobertura por la Seguridad Social, lo que dificulta su uso para el TDAH. (4,9)

Agonistas alfa-2 adrenérgicos (clonidina)

A pesar de su amplio uso en niños con TDAH, sólo hay 4 estudios que respaldan su eficacia. Mejoran el comportamiento (actividad motora excesiva e impulsividad), y son poco eficaces sobre la atención (4,9). Está especialmente indicada en presencia de tics, trastornos del sueño graves, o alteración de conducta importante (1,9).

Sus principales efectos adversos son la sedación excesiva y la hipotensión. La aparición de cuatro casos de muerte súbita en niños en tratamiento simultáneo con clonidina y MFT, combinación utilizada por muchos clínicos con objeto de ayudar a la conciliación del sueño, hace recomendable la monitorización electrocardiográfica en estos casos. (1)

PAPEL DEL FARMACÉUTICO

El farmacéutico, siendo el profesional de la salud más cercano al paciente, puede recibir consultas o convertirse en depositario de la ansiedad de muchos padres con hijos afectados (real o supuestamente), por el trastorno. Es un hecho que las consultas a profesionales implicados en el diagnóstico del TDAH (pediatras, psicólogos o psiquiatras) han aumentado considerablemente, ya sea por la accesibilidad al sistema de salud, la proliferación de información (en prensa y, muy especialmente, internet), o por ideas preconcebidas y largamente alimentadas en nuestra sociedad.

En este contexto, es conveniente que el farmacéutico esté preparado para orientar mínimamente a los padres agobiados ante la actitud de sus hijos, tratando de aliviar la ansiedad en algunos casos, derivar hacia una consulta especializada en otros, o realizar el seguimiento del tratamiento farmacológico prescrito a los niños afectados.

Es cierto que nos hallamos en un momento de notable confusión en lo que respecta a la conducta infantil/juvenil. Por un lado, los seguidores del llamado modelo social occidental opinan que el niño que se comporta de forma desordenada, impulsiva o agresiva lo hace porque necesita "desfogar" así sus energías, permitiendo con ello el aprendizaje y el refuerzo de tales conductas. También es característica de esta sociedad la oferta de mecanismos que presentan refuerzos inmediatos como los videojuegos, los dibujos animados, o la publicidad, dejando escasas oportunidades de entrenamiento en atención sostenida, en la demora de respuesta, etc. En el extremo opuesto se encuentran los defensores de la idea de que los padres quieren hijos perfectos,

Tratamiento farmacológico del TDAH. Resumen

- El tratamiento siempre debe ser establecido por un profesional cualificado con experiencia en el trastorno, a partir de un diagnóstico basado en una historia clínica detallada, y considerando circunstancias como la edad del niño, la interferencia de los síntomas en distintos ámbitos de su vida, y la percepción que la familia tiene sobre la medicación.
- Dicho tratamiento puede estar basado en medicamentos estimulantes (metilfenidato, dexanfetamina como medicamento extranjero) o no estimulantes (atomoxetina).
- La elección entre uno u otro medicamento vendrá determinada por:
 - la presencia de trastornos asociados (tics, ansiedad, depresión, etc).
 - el perfil de efectos adversos de los fármacos.
 - las circunstancias específicas que afecten al cumplimiento de la terapia por parte del niño o el adolescente (por ejemplo, administración de alguna dosis en el centro escolar).
 - las preferencias del niño y/o sus padres o cuidadores.
 - el riesgo de abuso por el entorno del niño.
- Si la elección contempla ambos, valorar el coste del tratamiento. Rubifen® es la especialidad de menor precio; Concerta® y Medikinet®, aun siendo considerablemente más caras, son financiables por la Seguridad Social. Strattera® está excluido de la prestación.

y al no poder o querer dedicarles el tiempo preciso para su educación, prefieren recurrir a la "pastilla mágica".

Ante esta situación, es preciso mantener la calma y transmitir al menos algunas ideas claras:

- **La hiperactividad no es una enfermedad inventada.** Está descrita, se diagnostica, y se trata. Ello significa que no es culpa de los padres (por su incapacidad de educar, por ser demasiado "blandos" o no tener tiempo de estar con sus hijos), ni de los niños (no lo hacen por fastidiar o por llamar la atención).
- **No estamos "drogando a nuestros hijos".** A pesar de ser el principal productor europeo de MTF (junto al Reino Unido), el aumento del consumo anual del fármaco en nuestro país es del 8%, a años luz de las cifras alarmantes de los Estados Unidos o Australia.

- **El diagnóstico debe hacerlo un profesional.** La proliferación de noticias, artículos o tests que "diagnostican" el trastorno en cualquier revista no especializada no hace sino aumentar la confusión, y nunca excluye o sustituye la consulta al especialista.

Es posible que algunos padres estén alarmados por la conducta de sus hijos, pero antes que nada es preciso considerar la etapa madurativa del niño: que un niño sea "movido" no implica necesariamente un diagnóstico de hiperactividad, salvo que los síntomas se mantengan de forma crónica e inadecuada para la edad del mismo; a veces los cambios de conducta son normales en determinadas etapas de la niñez/adolescencia, siendo la duración de los "síntomas" la clave en cuanto a su normalidad, etc.

No obstante, también hay que considerar que el diagnóstico precoz es fundamental para mejorar el pronóstico. Así pues, si los padres siguen teniendo dudas, o han recibido sugerencias desde el centro escolar por conductas poco disciplinadas o bajo rendimiento académico, es importante recomendar la consulta a un profesional con experiencia en este ámbito.

- **El tratamiento farmacológico prescrito a un niño diagnosticado de TDAH es eficaz y seguro.**

Existen pacientes que, aun estando bien diagnosticados, sólo son tratados en el plano psicológico, por lo que no mejoran todo lo que deberían hacerlo. Ello se debe, según un experto, al desconocimiento de los padres, o a que no están bajo control médico.

Es en terreno de la farmacoterapia donde el farmacéutico puede desempeñar un papel primordial. Teniendo en cuenta que el tratamiento farmacológico del TDAH no cura, sino que se limita al control sintomático, el cumplimiento es fundamental. Aunque sólo en la medida en que se toma el fármaco se controlan los síntomas, las cifras de incumplimiento son considerables, llegando a ser del 25-50%, y van en aumento a medida que se prolonga el tratamiento.

Para facilitar la adherencia al tratamiento, es importante que los padres conozcan el motivo del mismo, los efectos positivos, y los posibles efectos secundarios. En este sentido, el farmacéutico puede colaborar con otros profesionales implicados, en los aspectos siguientes:

- Enseñar a relacionar estrechamente la toma del medicamento con el control de los síntomas. Suele recurrirse a

comparaciones del tipo: "no es como un antibiótico, que cura la infección, sino más bien como unas gafas que mejoran la visión sólo cuando se llevan puestas". También se puede hablar de "vitaminas" para mejorar los síntomas.

- Mostrar las diferencias entre el efecto rebote y la mala respuesta al fármaco. Una de las principales quejas de los padres de niños con TDAH reflejadas en una encuesta reciente es la falta de control de los síntomas por la tarde. Es posible que los reajustes de dosis solucionen el problema, para lo cual es necesario informar adecuadamente sobre los perfiles de acción del medicamento, y los síntomas que aparecen al extinguirse su acción.
- Anticipar los posibles efectos secundarios, y proporcionar estrategias para minimizarlos, en el caso de que se produzcan.

Tener en cuenta que la pérdida de apetito es un problema que causa gran angustia a los padres. Recordar la importancia de los controles médicos periódicos.

- Tranquilizar ante ideas preconcebidas o extendidas en la actualidad: adicción a drogas, responsabilidad de los padres en el desarrollo del trastorno del niño, irresponsabilidad a la hora de someterle a un tratamiento "innecesario", etc.

Es probable que los padres se sientan confortados si se les sugiere el contacto con alguna asociación de familiares de niños afectados por el trastorno. En Navarra existen dos:

- ADHI (Bajada de Javier, 20. Pamplona): Tfno 607492847 / 948581282.
- ANDAR (Juan Antonio Fernández, 18. Tudela): Tfno: 630979416 / 639552576 / 948827941.

A nivel nacional, algunas de estas asociaciones disponen de páginas web cuya consulta resulta muy recomendable, tanto por la claridad con que exponen las ideas sobre el trastorno, como por la calidad de la información ofrecida sobre el mismo. A modo de ejemplo, pueden citarse:

- Federación Española de Asociaciones de Ayuda al Déficit de Atención e Hiperactividad (f.e.a.a.DAH). Dirección web: <http://www.feaadah.org>
- Fundación ADANA. Dirección web: <http://www.f-adana.org>
- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Grupo de trabajo para el trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad. Dirección web: <http://www.aepap.org/atencion/padres.html>

Arantza Viamonte

BIBLIOGRAFÍA

1. Artigas-Pallarés J. Nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Rev Neurol 2004; 38(Supl 1): S117-S123
2. Txakartegi X, Fernández M. Tratamiento del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad en Atención Primaria: tratamiento farmacológico con metilfenidato y opciones no farmacológicas. Rev Pediatr Aten Primaria 2006; 8 Supl 4:S39-55.
3. Trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH) en el niño-adolescente. Infac 2006; 14(9): 37-42.
4. Soutullo C. Diagnóstico y tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Med Clin (Barc) 2003; 120 (6): 222-226.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Attention Deficit and Hyperkinetic Disorders in Children and Young People: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. 2001. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/52/index.html>.
6. Diagnosis and Management of ADHD. Institute for Clinical Systems Improvement. Disponible en: <http://www.icsi.org>
7. National Resource Center on AD/HD. A Program of CHADD. Managing medication for children and adolescents with AD/HD. Disponible en: www.help4adhd.org/documents/MMWk3.pdf.
8. Compains B, Álvarez MJ, Royo J. El niño con trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDA-H). Abordaje terapéutico multidisciplinar. An Sist Sanit Navar 2002; 25 (Supl 2). Disponible en: URL: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/sup2/supl10a.html>
9. Pozo JV, De la Gándara JJ, García V, García XR. Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Bol Pediatr 2005; 45: 170-176.
10. Tuchman RF. Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Rev Neurol 2001; 33(3): 210-215.
11. Mulas F, Mattos L, Hernández-Muela D, Gandía R. Actualización terapéutica en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: metilfenidato de liberación prolongada. Rev Neurol 2005; 40 (Supl 1): S49-S55.
12. Fernández-Jaén A. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Tratamiento estimulante. En: Fernández-Jaén A y cols. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. p: 136-150. Disponible en: URL: <http://anshda.org/Libro.PDF>.
13. Rubifen®. Ficha técnica. Lab Rubiò S.A. Agosto 2003.
14. Concerta®. Ficha técnica. Lab. Jansseng-Cilag S.A. Junio 2005.
15. Ramos Y, González JC. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una actualización. Bol Pediatr 2007; 47: 116-124.
16. Artigas-Pallarés J. El trastorno de déficit de atención/hiperactividad en la consulta del pediatra. Algunas sugerencias. Rev Pediatr Aten Primaria 2006; 8 Supl 4:S115-133.
17. Banachewski T et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006; 15(8): 476-495.
18. Medikinet®. Ficha técnica. Lab. Medice Arzneimittel. Marzo 2007.
19. NICE. Methylphenidate, atomoxetine and dexamphetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. (06-2006). NICE Technology Appraisal Guidance 98. March 2006. London: National Institute for Clinical Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
20. Barton J. Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. Arch Dis Child 2005; 90(Supl 1): i26-i29.
21. Velásquez-Tirado JD, Peña JA. Evidencia actual sobre la atomoxetina. Alternativa terapéutica para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Rev Neurol 2005; 41(8): 493-500.
22. Straterra®. Ficha técnica. Lab. Lilly S.A. Marzo 2006.
23. Straterra.com. Straterra® atomoxetine HCl. Frequently asked questions. What you want to know. Disponible en: http://www.straterra.com/hcp/straterra_faqs.jsp
24. Straterra.com. Prescribing information. <http://pi.lilly.com/us/straterra-pi.pdf>

Centro de Información de Medicamentos	Directora Farmacéuticas Teléfonos Edita Depósito legal	Maria Puy Pérez Maria Pilar Ardanaz, Mónica Godino, Arantza Viamonte, Mº José Viñas 948 22 48 05 - 948 22 16 16 Fax 948 22 16 16 e-mail cimna@redfarma.org Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. c/ Navas de Tolosa, 19-3º. 31002 PAMPLONA NA-569/2003
Horario del CIM	Lunes a Viernes: de 7,30 h. a 14,30 h. y de 16,30 h. a 19,30 h. Sábados: de 8 h. a 14 h.	