

# Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia

C. Soutullo Esperón\*, M.J. Álvarez Gómez\*\*

\*Director, Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, Clínica Universidad de Navarra.

\*\*Pediatra, Centro Salud de Mendillorri, Atención Primaria, Servicio Navarro de Salud/Osasunbidea, Pamplona, Navarra



## Resumen

**Objetivo:** revisar la evidencia sobre mecanismo de acción, eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento farmacológico del TDAH en niños y adolescentes.

**Método:** revisión de la literatura sobre tratamiento farmacológico del TDAH.

**Resultados:** el tratamiento del TDAH tiene 3 partes principales, que deben individualizarse para cada paciente y familia: 1) psicoeducación y entrenamiento en manejo conductual; 2) apoyo académico; y 3) medicación. Los estimulantes (metilfenidato: MTF, o lisdexanfetamina: LDX) y los no estimulantes (atomoxetina: ATX) están aprobados en España para niños y adolescentes con TDAH, y son seguros y eficaces.

**Conclusiones:** el tratamiento farmacológico del TDAH es parte fundamental del plan individualizado de tratamiento del TDAH. Los fármacos disponibles: MTF, LDX, ATX, son seguros y eficaces

**Palabras clave:** TDAH; Metilfenidato; Lisdexanfetamina; Estimulantes; Atomoxetina.

**Key words:** ADHD; Methylphenidate; Lisdexamfetamine; Stimulants; Atomoxetine.

## Abstract

**Objective:** to review the evidence on mechanism of action, efficacy, safety, and tolerability of pharmacological treatment of ADHD in children and adolescents.

**Methods:** review of the literature on pharmacological treatment of ADHD.

**Results:** treatment of ADHD has three main parts that must be individualized for each patient and family: 1) psychoeducation and behavioral management training, 2) academic support and 3) medication. Stimulants (methylphenidate: MPH, or lisdexamfetamine: LDX) and non-stimulants (atomoxetine: ATX) are approved in Spain for children and adolescents with ADHD, and are safe and effective.

**Conclusions:** pharmacological treatment of ADHD is a key part of the individualized treatment plan for ADHD. Drugs available: MPH, LDX, ATX, are safe and effective

*Pediatr Integral* 2014; XVIII (9): 634-642

## Tratamiento farmacológico del TDAH

En España están aprobadas para el TDAH: estimulantes y atomoxetina.

El tratamiento del TDAH tiene 3 partes principales: 1) psicoeducación y manejo conductual; 2) apoyo académico; y 3) tratamiento farmacológico. En España están aprobadas para niños y adolescentes con TDAH: estimulantes (Metilfenidato y lisdexanfetamina) y no estimulantes (Atomoxetina)<sup>(1)</sup> (Tabla I).

### Estimulantes (Metilfenidato y lisdexanfetamina)

Los estimulantes son seguros y eficaces en el TDAH, su mecanismo de acción es elevar la dopamina y noradrenalina cerebral, principalmente inhibiendo su recaptación en la sinapsis.

### Definición e introducción

Los “estimulantes”, o simpaticomiméticos elevan el nivel de alerta y actividad del Sistema Nervioso Central y tienen una estructura y acción similar a las catecolaminas (dopamina [DA] o noradrenalina [NA]). En España hay dos clases de estimulantes aprobados para el TDAH:

1. Metilfenidato (MTF).
2. Anfetaminas: lisdexanfetamina (LDX)<sup>(1,2)</sup>.

### Farmacocinética: absorción, vida media y eliminación

Se administran por vía oral, se absorben por vía gastrointestinal y al ser lipofílicos cruzan rápidamente la barrera hematoencefálica. El MTF de liberación inmediata tiene una vida media más corta que la dextroanfetamina, alcanza su pico plasmático en 1-2 horas y tiene una vida media de 3-6 horas. Su efecto terapéutico empieza en 30-60 minutos, alcanza su pico de efecto terapéutico en 1-2 horas, y se disipa 2-6 horas después, por lo que su efecto terapéutico dura unas 4-6 horas<sup>(1)</sup>. El MTF se metaboliza por desesterificación en el hígado al metabolito

inactivo ácido ritalínico y el 100% se elimina en 12-24 horas, el 90% en la orina. El metabolismo del MTF no parece afectarse por inhibidores del citocromo p450<sup>(1)</sup>.

### Farmacodinámica: mecanismo, sitio de acción y eficacia de los estimulantes

Los estimulantes bloquean el transportador y así la recaptación de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) y, también, aumentan la liberación de NA y DA al espacio intersináptico. La anfetamina inhibe la recaptación, estimula la liberación, impide el almacenamiento en las vesículas de DA y NA, y revierte la dirección de acción del transportador, sacando activamente DA (y NA) a la sinapsis.

Elevan DA en el estriado, que media efectos motores, elevan DA en el *nucleus accumbens*, que media los posibles efectos de recompensa, y elevan DA en el córtex prefrontal, que

media los efectos terapéuticos beneficiosos sobre atención y memoria<sup>(1)</sup>. El 60-75% de los casos de TDAH responden favorablemente al tratamiento con MTF, además de mejorar las características principales: hiperactividad, inatención e impulsividad, también mejora la función social y cognitiva, y la agresividad. El tamaño del efecto del MTF es de 0,9 a 1<sup>(3)</sup> (Tabla II).

### Metilfenidato (MTF)

El MTF se presenta en forma de liberación inmediata ([Rubifén®] y [Medicebrán®]), en cápsulas de liberación modificada en pellets 50:50 [Medikinet®], y 30:70 [Equasym®], en la forma de liberación prolongada por sistema osmótico OROS®-Metilfenidato 22:78 [Concerta®], y la forma genérica Metilfenidato Sandoz® en tabletas<sup>(4,5)</sup>. La dosis eficaz en niños suele estar entre 1 y 2 mg por kilo de peso y día, pero debe ajustarse indivi-

Tabla I. Partes del tratamiento del TDAH

1. Psicoeducación y entrenamiento a los padres en manejo conductual:
  - Entender los síntomas del TDAH
  - Manejo conductual: juego, elogio, límites, castigos, sistema de puntos, estructura (horarios regulares de comida, sueño, ejercicioocio...)
2. Apoyo Académico:
  - Dirigido en gran medida al entrenamiento neuropsicológico en funciones del sistema ejecutivo, motivación, organización, planificación, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, autoevaluación, etc., así como los ajustes necesarios durante las clases y evaluaciones, y el apoyo específico de los trastornos de aprendizaje asociados
3. Medicación aprobada para TDAH:
  - Estimulantes:**
    - **Metilfenidato**
      - **Acción corta (Rubifén, Medicebrán, dextro-metilfenidato)**
      - **Acción intermedia (Medikinet 50:50, Equasym 30:70)**
      - **Acción larga (Concerta 22:78, parches de metilfenidato, Ritalin-LA, Ritalin-SR, Focalin-XR)**
    - **Dextroanfetamina**
      - **Acción corta (Dexedrine, Dextro-Stat, Adderal)**
      - **Acción larga (Lisdexanfetamina, Adderall-XR, Dexedrine spansule)**
  - No estimulantes:**
    - **Atomoxetina**
    - Agonistas Alfa-2 (Clonidina de larga, **Guanfacina de acción larga\***)

En **negrita**, medicaciones disponibles en España.

\***Guanfacina-XR**, solo disponible en algunos centros en ensayos clínicos.

**Tabla II.** Estimulantes indicados en el tratamiento del TDAH

Formulaciones de Metilfenidato	<p><b>Metilfenidato (Rubifén®)<sup>a</sup></b>: duración del efecto: 4 horas</p> <p><b>Metilfenidato cápsulas de liberación prolongada por pellets (Medikinet®)<sup>a</sup></b>: duración del efecto: 8 horas</p> <p><b>Metilfenidato cápsulas de liberación prolongada por pellets (Equasym®)<sup>a</sup></b>: duración del efecto 8-9 horas</p> <p><b>Metilfenidato-OROS® de liberación prolongada por sistema osmótico OROS® (Concerta®)<sup>a</sup></b>: duración del efecto: 10-12 horas</p> <p>Dextro-metilfenidato (Focalin®)<sup>b</sup></p> <p>Parches Transdérmicos de Metilfenidato (Daytrana®)<sup>b</sup></p>
Dextroanfetamina y derivados	<p>Dextro-anfetamina (Dexedrine®)<sup>b</sup></p> <p>Mezcla de sales de anfetaminas de liberación prolongada (Adderal-XR®)<sup>b</sup></p> <p><b>Lisdexanfetamina (Elvanse®)<sup>a</sup></b></p> <p>Duración del efecto: 13 horas</p>

<sup>a</sup>Disponible en España (en negrita).  
<sup>b</sup>No disponible en España.

dualmente, subiendo de forma gradual, cada pocos días<sup>(1)</sup> (Tabla III).

**Metilfenidato de liberación inmediata (Rubifén® y Medicebrán®).** Disponible en comprimidos de 5, 10 y 20 mg, la dosis de MTF de liberación inmediata (Rubifén®) se puede ajustar finamente al poder partirse las pastillas y dosificar varias veces al día. Sin embargo, el efecto dura 4-6 horas y requiere de múltiples dosis a lo largo de día (al menos 2 y casi siempre 3).

A veces, se nota la disminución del efecto terapéutico unas 5 horas después de la última dosis (efecto rebote). El precio es el más bajo de los tres metilfenidatos. El MTF de liberación inmediata se ajusta con incrementos semanales de 5 mg/toma hasta llegar a la dosis eficaz y debe darse dos o tres veces al día<sup>(1-3)</sup>.

**Metilfenidato cápsulas de liberación modificada 50:50 (Medikinet®).** Disponible en España desde 2007, son

cápsulas rellenas con 2 tipos de gránulos (pellets) de MTF: 50% de liberación inmediata y 50% de liberación prolongada, con 8 horas de efecto. Hay cápsulas de 5, 10, 20, 30 y 40 mg que se administran una vez al día, con una equivalencia de 1:1 con el MTF de liberación inmediata. Las cápsulas se pueden abrir y espolvorearse en alimentos semisólidos en niños que no saben tragar cápsulas<sup>(1-3)</sup>.

**Metilfenidato cápsulas de liberación modificada 30:70 (Equasym®).** Disponible en España desde 2013. 30% se libera inmediatamente y 70% en las siguientes 8 horas. Las cápsulas también, al igual que el MPH 50:50, se pueden abrir y espolvorear en comida para niños que no sepan tragar. Está disponible en cápsulas de 10, 20, 30, 40 y 50 mg. Tiene una equivalencia de 1:1 con el metilfenidato de liberación inmediata y con el metilfenidato de liberación prolongada 50:50 (Medikinet®)<sup>(1-3)</sup>.

**Metilfenidato liberación prolongada-OROS® 22:78 (Concerta®).** Disponible en España desde 2004, la forma OROS®-Metilfenidato que se administra una vez al día. Es una cápsula recubierta de MTF (22% de liberación inmediata) y rellena de 78% de MTF que se libera lentamente a lo largo del día, por lo que tiene la ventaja de que solo se toma el tratamiento por la mañana (una vez al día). El Metilfenidato-OROS solo se administrarse por la mañana, por su efecto de 12 horas. La cápsula debe tragarse entera, nunca partirla, ni intentar disolverla en agua, ni machacarla, porque se inutilizaría el sistema de liberación prolongada. Se presenta en cápsulas de 18, 27, 36 y 54 mg. Se recomienda iniciar el tratamiento con 18 mg/día e ir subiendo la dosis en incrementos semanales de 18 mg hasta ajuste de dosis según la respuesta, la tolerabilidad y el peso del paciente. Como no es necesario administrarlo en el colegio, los padres lo prefieren frente al MTF administrado dos o tres veces al día. Además de un manejo más sencillo y mejor adherencia al tratamiento, evita la estigmatización del niño por

**Tabla III.** Orientación sobre dosificación ascendente de Metilfenidato de liberación inmediata (en miligramos). (Orientativa para un niño de aproximadamente 25-35 kg de peso).

	<i>Mañana<sup>a</sup></i>	<i>Hora de comer<sup>a</sup></i>	<i>4-5 de la tarde<sup>a</sup></i>
<sup>b</sup> Semana 1	5	5	0
<sup>b</sup> Semana 2	10	5	0
<sup>b</sup> Semana 3	10	5	5
<sup>b</sup> Semana 4	10	10	5
Semana 5	10	10	10

<sup>a</sup>El metilfenidato de liberación inmediata se ajusta, en general, con incrementos semanales de 5 mg/toma hasta llegar a la dosis eficaz; debe darse al menos dos veces al día, aunque suele funcionar mejor si se administra tres veces al día. También puede administrarse en dosis por la mañana y a la hora de comer, pero puede dejar de hacer efecto al final de la tarde y producir un "efecto rebote". En ese caso, sería necesaria una dosis al volver del colegio (a las 16:00 o 17:00 h).

<sup>b</sup>Los pasos iniciales de la dosificación a veces se hacen más rápido (se sube la dosis cada cuatro o cinco días en vez de cada siete días) cuando los síntomas son muy intensos y se quiere llegar más rápidamente a una dosis eficaz.

otros compañeros al poder tomarlo en casa<sup>(1-3)</sup>. Desde 2014, hay un genérico en teoría bioequivalente a Concerta®, el Metilfanidato-Sandoz®, en cápsulas de 36 y 54 mg, pero el sistema de liberación no es OROS (Osmótico). Cuando se realice un cambio de un medicamento a un genérico, debe evaluarse si el efecto es igual, y si no fuera así, volver al medicamento original.

Las formulaciones de liberación prolongada evitan el efecto rebote y pueden producir menos sensación de tristeza, al no tener un pico plasmático tan elevado. La equivalencia de dosis entre MTF-OROS y MTF de liberación inmediata (LI) no es exactamente 1:1, por lo que una dosis de 18 mg de MTF-OROS equivale aproximadamente a algo menos de 15 mg/día de MTF-LI (LI), 27 mg a algo menos de 20 mg de MTF-LI, 36 mg a algo menos de 25 mg de MTF-LI, 54 mg a algo menos de 40 mg de MTF-LI, y 72 mg a algo menos de 50-55 mg/día<sup>(1-3)</sup>.

#### Lisdexanfetamina (Elvanse®)

Disponible en España desde 2014, lisdexanfetamina (LDX) es una forma de dextroanfetamina conjugada con el aminoácido lisina, un pro-fármaco de dextroanfetamina que es inactivo fuera del cuerpo humano. Tras ser administrada, se absorbe a la sangre y por acción de las enzimas en la pared del eritrocito se separa la dexanfetamina de la lisina, activándose la medicación. LDX ofrece mejor protección contra una sobredosis de anfetamina y ofrece protección contra un uso indebido de la medicación por personas que no son el paciente<sup>(1-6)</sup>. LDX está aprobada en España como parte de un programa de tratamiento integral para el TDAH en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considera clínicamente inadecuada<sup>(7)</sup>. Está disponible en cápsulas de 30, 50 y 70 mg/día que se pueden abrir y disolver en agua, para niños que no saben tragar cápsulas. Se recomienda empezar con 30 mg/día 1 semana, luego 50 mg/día 1 semana,

y luego 70 mg/día, y valorar la respuesta. En niños pequeños, la dosis eficaz suele ser la de 30 mg, en niños más mayores, de 50, y en adolescentes, de 70 mg/día.

#### Tolerabilidad y efectos adversos de los estimulantes

**Los efectos adversos más frecuentes de los estimulantes son: insomnio de conciliación, disminución del apetito, cefaleas, y nerviosismo.**

Un principio básico de la psicofarmacología pediátrica es el correcto manejo de los efectos adversos. Los estimulantes están asociados con varios efectos secundarios “menores” (potencialmente molestos pero no graves), en un 10%-15% de los niños tratados. Los efectos adversos más frecuentes son: insomnio de conciliación, disminución del apetito, cefaleas, y nerviosismo. Estos efectos suelen ser leves y si causan problemas, generalmente responden a cambios en la dosis o en el horario de toma de la medicación<sup>(1-5)</sup>.

Si la disminución del apetito produce descenso del peso, es recomendable reforzar la merienda y la cena, porque la disminución del apetito es más intensa al mediodía. También se pueden usar suplementos energéticos (batidos o barritas)<sup>(1-5)</sup>.

A pesar de la preocupación sobre la posible asociación de los estimulantes con déficits en el crecimiento por la disminución del apetito, no se han identificado alteraciones neurohormonales que justifiquen alteraciones en el crecimiento. El TDAH aunque no esté tratado, puede asociarse a retrasos constitucionales del crecimiento que se normalizan al final de la adolescencia. En el seguimiento a largo plazo en el estudio MTA, la afectación sobre peso y talla se da solo en los primeros tres años de tratamiento, sin supresión adicional y con una disminución de la talla de 1,23 cm/año y la del peso de 2,48 kg/año, con una repercusión de solo 2 cm en detrimento de la talla final. Se debe monitorizar el peso, la talla y la velocidad de crecimiento,

en todos los niños que reciban estimulantes, y considerar remitirlos al endocrinólogo pediátrico si se sospecha una reducción de la velocidad de crecimiento<sup>(1-5)</sup>.

El efecto rebote consiste en el empeoramiento brusco de los síntomas 3-5 horas después de haber recibido la última dosis, debido a una bajada del efecto. Se trata dando dosis de liberación inmediata varias veces al día, y a las 5 pm, o con formulaciones de liberación prolongada<sup>(1-5)</sup>.

El 25-50% de los niños con TDAH tienen **problemas de sueño** previos al tratamiento. Si el paciente tiene insomnio secundario a la medicación, puede usarse melatonina hasta 5 mg/día unas 2 horas antes de acostarse<sup>(8)</sup>.

**Tics.** La presencia de un trastorno por tics o de Tourette no contraindica el uso de estimulantes, aunque estos pueden empeorar los tics en algunos pacientes que los tenían previamente. Los tics son más frecuentes en niños con TDAH que en los controles sanos, y la edad de inicio del TDAH es anterior a la de los tics, que suelen remitir antes que el TDAH<sup>(1-5)</sup>. Si aparecen tics relacionados con el tratamiento, debemos:

- Investigar si los tics están realmente relacionados con el estimulante.
- Disminuir la dosis de estimulante y, si no ceden, interrumpir el tratamiento.
- Valorar cambiar el estimulante por atomoxetina<sup>(1-3)</sup>.

**Seguridad cardiaca.** A pesar de la alarma reciente por la posible inducción de arritmias por los estimulantes, hasta ahora el beneficio del tratamiento con estimulantes en los niños y adolescentes es muy superior al riesgo de no aplicarlo. Ni los estudios publicados, ni la práctica clínica, ni los datos epidemiológicos han indicado ni indican riesgo alguno superior al de la población general, en cuanto al uso de los fármacos mencionados en relación con problemas cardiovasculares, incluido el riesgo de muerte súbita. La incidencia de muerte súbita en población infantil general es de 1,2-1,3 /100.000/año y la incidencia

de muerte súbita en niños TDAH tratados es de 0,2-0,5/100.000/año<sup>(9)</sup>. No es necesario realizar ECG previo al tratamiento, ni como monitorización en niños que estén tomando estimulantes. En niños con cardiopatías o arritmias conocidas debe tenerse precaución. Debemos preguntar sobre síntomas cardiovasculares (síncopes, mareos, palpitaciones, taquicardia, dolor en el pecho o dificultad para respirar, en reposo o cuando el niño hace ejercicio). Si estos síntomas aparecen tras iniciar el tratamiento en reposo o durante el ejercicio del niño, deberíamos consultar con un cardiólogo pediátrico, para realizar una ecografía cardiaca (ecocardiograma) y una ecocardiografía de *stress* (en ejercicio), ya que un ECG normal no descarta el problema. El ejercicio intenso aumenta el riesgo de problemas cardíacos, por lo que aquellos niños que hagan deporte, especialmente si es de competición, deben ser vigilados más cuidadosamente, tomen o no medicación<sup>(1-5, 9, 10)</sup>.

#### Efectos adversos infrecuentes

- Excepcionalmente, 1 de cada 1.000 pacientes en tratamiento con MTF, pueden tener síntomas psicóticos (ya que aumenta la actividad dopaminérgica cerebral), generalmente en pacientes con predisposición genética para un trastorno psicótico<sup>(10)</sup>.
- Los estimulantes no aumentan el riesgo de abuso de sustancias<sup>(10)</sup>, pero un paciente puede utilizarlo a dosis superiores a las prescritas para obtener un efecto euforizante. Por ello, es importante valorar el riesgo de abuso por parte del paciente o de su familia, antes de prescribirlos, y usar formas de liberación prolongada que tienen menor riesgo de abuso, al no poder ser machacadas y tomadas por vía intravenosa o intranasal en caso de duda. Estudios recientes indican que la mayoría del mal-uso o abuso de estimulantes se realiza por jóvenes, no por su efecto euforizante, sino por sus efectos cognitivos, para estudiar.

#### No estimulantes en TDAH

La duración corta del efecto de los estimulantes, la falta de respuesta o los efectos adversos, así como el potencial de abuso y el estigma de tomar una medicación controlada, son razones para considerar los no-estimulantes.

Los estimulantes son muy seguros y eficaces, pero un 10-30% de los niños con TDAH no responden o no los toleran por efectos adversos. Los estimulantes no aumentan el riesgo de abuso de sustancias, pero los padres pueden tener reticencias sobre el uso de estimulantes. La duración corta del efecto de los estimulantes, la falta de respuesta o los efectos adversos, así como el potencial de abuso y el estigma de tomar una medicación controlada, son razones para considerar alternativas a los estimulantes en niños y adolescentes con TDAH. Por ahora, la única medicación no-estimulante aprobada en España para su uso en TDAH es atomoxetina<sup>(1-5)</sup>.

#### Atomoxetina

La atomoxetina (ATX) inhibe la recaptación de noradrenalina (NA). Es un fármaco de una clase diferente al MTF y las anfetaminas, eficaz en el tratamiento de niños (6-11 años), adolescentes (12-18 años) y adultos con TDAH. Está disponible en España desde 2007. Hasta finales de 2013 necesitaba un visado de inspección médica para poder tener cobertura por el Sistema Nacional de Salud, pero ahora no tiene ese requisito.

#### Mecanismo de acción y farmacocinética

La ATX inhibe muy selectivamente el transportador presináptico de NA, y así inhibe la recaptación de NA. Eleva los niveles de NA y dopamina (DA) en el córtex prefrontal, por lo que tiene un efecto beneficioso sobre el TDAH, pero no afecta los niveles de NA y DA en el *nucleus accumbens* (zona del cerebro que media la respuesta a sustancias de abuso) ni en el estriado (zona implicada en el control de movimientos y en los tics). Se absorbe bien tras su

administración por vía oral, se metaboliza en el hígado por el citocromo P<sub>450</sub> 2d6, y se excreta en la orina. Su vida media plasmática es de unas 4 horas en metabolizadores rápidos, y de 19 horas en metabolizadores lentos (7% de los caucásicos/blancos y el 2% de los afro-americanos). Las medicaciones que inhiben el P<sub>450</sub> 2d6 como: fluoxetina, paroxetina y quinidina, elevan los niveles de ATX<sup>(1-5,11)</sup>.

#### Eficacia en TDAH

La eficacia de la ATX en niños (6-11 años) y adolescentes (12-18 años) con TDAH se ha demostrado en al menos 12 estudios doble-cego controlados con placebo y en adultos. La dosis eficaz para la mayoría de los pacientes es de 1,2 mg/kg/día y hasta 1,8 mg/kg/día<sup>(1-5,11)</sup>.

#### Efectos adversos y toxicología

La ATX generalmente se tolera bien. Los efectos secundarios suelen ser leves, presentarse al principio del tratamiento y suelen mejorar a los pocos días/semanas. Inicialmente, se asocia a pérdida de peso leve (media: -0,6 kg), dolor abdominal, insomnio, irritabilidad, náuseas, vómitos, somnolencia diurna, tos y fatiga. Menos del 5% de los pacientes tuvo que suspender el tratamiento por efectos adversos en los estudios. No empeora los tics. Se ha descrito 1 caso (entre más de 4 millones de pacientes tratados) de elevación de enzimas hepáticas, que se normalizó al retirar el tratamiento (hepatitis tóxica). La ATX puede producir una ligera elevación del pulso (media: 7 pulsaciones/minuto) y de la tensión arterial diastólica (media: 2,1 mmHg). No alarga el intervalo QTc del ECG aun a las dosis más altas, por lo que no son necesarios ECG de rutina. Incluso en metabolizadores lentos, la medicación no se acumula ni produce efectos negativos o tóxicos<sup>(1-5,11)</sup>.

Está contraindicada y no debe administrarse conjuntamente con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y, si se ha usado un IMAO, debe esperarse 2 semanas antes de empezar ATX (y viceversa). Recientemente, se ha detectado que el 0,44%

de los niños tratados con ATX tenían ideas de suicidio. Aunque ningún niño tomando ATX se ha suicidado y aunque esta frecuencia es inferior a lo esperable en la población general (del 11% al 30%), este síntoma debe tenerse en cuenta, pero probablemente no debería cambiar nuestras decisiones clínicas<sup>(1-5,11)</sup>.

### Posología

La dosis eficaz para la mayoría de los pacientes es de 1,2 mg/kg/día. Se recomienda empezar con 0,5 mg/kg/día y tras una o dos semanas, según tolerabilidad, subir a 1,2 mg/kg/día. Se administra una vez al día, por la mañana, pero si se tolera mal, puede darse por la noche, o en dosis divididas, mañana y noche, aunque puede ser algo menos eficaz si se da solo por la noche. La administración junto con comidas ricas en grasas mejora la tolerabilidad con igual eficacia. Al producir mejoría de los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad durante 24 horas, mejora la calidad de vida del niño y de su familia. Su acción homogénea y suave (sin altibajos y sin sensación de “subida”) durante el día y la posibilidad de administrarse en una sola toma, su ausencia de potencial de abuso, su ausencia de efecto negativo sobre el sueño y los tics, su efecto beneficioso en pacientes con comorbilidad con trastorno negativista desafiante y su perfil de tolerabilidad y seguridad son ventajas de ATX. Puede tardar hasta 12 semanas en llegar a su efecto beneficioso máximo, y que el porcentaje de pacientes que responden es algo menor que el del MTF<sup>(1-5,11)</sup>.

### Agonistas adrenérgicos

Los agonistas alfa-2-adrenérgicos presinápticos, **clonidina** y **guanfacina**, modulan la liberación de NA actuando como agonistas parciales. Debido a sus efectos adversos, especialmente clonidina con efectos hipotensores y cardiovasculares, son fármacos más de uso por especialista y no en Atención Primaria. En EE.UU. están disponibles y aprobados para TDAH clonidina y guanfacina.

### Otros fármacos no-estimulantes

Si ninguna de las medicaciones aprobadas para el TDAH ha sido eficaz, deben realizarse 3 estrategias:

1. Revisar el diagnóstico y considerar otras posibilidades.
2. Añadir terapia cognitivo-conductual.
3. Considerar medicaciones no aprobadas para el TDAH.

Si el paciente no responde, es recomendable remitirle a Pediatría de Atención Primaria, Neuropediatría, o Psiquiatría de un Centro de Salud Mental, a una unidad especializada en TDAH. Las medicaciones no aprobadas para el tratamiento del TDAH (**bupropion**, **antidepresivos tricíclicos**), tienen un nivel de evidencia sobre su eficacia y seguridad mucho menor y no han conseguido indicación para TDAH en ningún país. Se utilizan con frecuencia bupropion y antidepresivos tricíclicos. Los antipsicóticos y los antidepresivos ISRS (inhibidores de la recaptación de serotonina) no son eficaces para los síntomas de TDAH<sup>(1-5)</sup>.

### Conclusiones

- El TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes en niños en edad escolar, su prevalencia está en torno al 5% en todo el mundo.
- El tratamiento consiste en:
  - Psicoeducación y manejo conductual.
  - Apoyo académico.
  - Tratamiento farmacológico.
- Las medicaciones aprobadas en España para niños y adolescentes con TDAH son:
  - Estimulantes (Metilfenidato y lisdexanfetamina).
  - No estimulantes (Atomoxetina).
- El tamaño del efecto de los estimulantes (alrededor de 1,0, rango: 0,7-1,8) es mayor que para ATX (0,7-0,8), aunque estas diferencias no son tan grandes en estudios largos de pacientes recién diagnosticados y sin tratamiento pre-

vio, por lo que pueden ser debidas a la metodología de los estudios. El rango del NNT (Número Necesario para Tratar) para las medicaciones en TDAH es de 1,9 a 5,3, superior al de otros fármacos para otros trastornos (antidepresivos o antipsicóticos).

- Las formas de liberación prolongada, acción media y larga, aunque con un coste económico mayor, ofrecen ventajas sobre las formas de acción corta, incluyendo: mayor adherencia, efecto más suave, gradual y estable a lo largo del día, menor estigmatización y menor riesgo de uso inadecuado o abuso de la mediación.
- Los efectos adversos de las medicaciones usadas en TDAH, generalmente son leves y transitorios, y aparecen al inicio y en los aumentos de dosis del tratamiento<sup>(11)</sup>.
- Debe monitorizarse: peso, talla, tensión arterial y frecuencia cardiaca. No es necesario hacer un ECG, excepto en niños con síntomas cardiovasculares, que además deben ser evaluados por un cardiólogo<sup>(10)</sup>.
- Los fármacos para el TDAH no elevan el riesgo de eventos cardiovasculares serios (muerte súbita cardiaca, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular) en niños ni en adultos tratados en el presente o con tratamiento anterior<sup>(10)</sup>.
- Debemos evaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento tras un periodo largo de remisión completa de los síntomas. No debe pararse el tratamiento los fines de semana o en vacaciones, porque puede aumentar el riesgo de accidentes, impulsividad sexual, irritabilidad, falta de eficacia y peor tolerabilidad al pararlo y reiniciarlo frecuentemente.
- Entre los factores que condicionan la elección del tratamiento farmacológico del TDAH están: comorbilidad, efectos adversos potenciales (especialmente bajo apetito, insomnio, tics y potencial de abuso de la medicación), prefe-

**Tabla IV.** Bases para el diseño de un plan multidisciplinar y selección de tratamiento individualizado. Adaptado de CADDRA (Centro Canadiense de Recursos del TDAH). <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>

Algunos factores a considerar al seleccionar el tratamiento farmacológico en TDAH:

- Eficacia: tamaño del efecto, número necesario para tratar (NNT)
- Efecto sobre síntomas centrales, calidad de vida, autoestima, función ejecutiva
- Duración del efecto a lo largo del día (4, 8, 12 o 24 horas)
- Inicio de acción (rápido vs. lento o gradual)
- Efecto *on-off*: si se nota que el niño toma o no toma el tratamiento
- Efectos adversos (EA): cada niño es más susceptible que otro a ciertos EA, ciertos EA son más problemáticos para algunos padres
- Comorbilidad: trastorno negativista desafiante (TND), ansiedad, tics, trastornos del humor, abuso de sustancias
- Capacidad del niño de tragar pastillas/cápsulas
- Respuesta previa al tratamiento del niño o familiares
- Expectativas de los padres (positivas o negativas)
- Número de estudios o de pacientes en estudios doble ciego
- Tiempo desde que se lanzó la medicación (algunos padres no quieren medicaciones nuevas)
- Adherencia al tratamiento
- Fiabilidad de los padres para supervisar la toma de la medicación
- Preferencia de los padres

rencia de los padres y del paciente, necesidad de acción a lo largo del día o en momentos concretos del día, necesidad de inicio rápido de acción, precio y necesidad de visado de la medicación (Tabla IV).

## Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria, por sus conocimientos sobre el desarrollo normal, y por su contacto desde el nacimiento con el niño, está en una situación privilegiada para una detección precoz del TDAH. Todo pediatra de Atención Primaria debería conocer los síntomas del TDAH, para hacer un despistaje de un posible caso de TDAH. Una vez hecho el diagnóstico de sospecha, debería poder iniciar un tratamiento en casos de TDAH simple (sin comorbilidad), o derivar al especialista en Neuropediatria o Psiquiatria del niño y adolescente, según la comorbilidad presente, o si el tratamiento inicial no ha dado los resultados esperados<sup>(1)</sup>.

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. San Sebastián Cabasés J, Soutullo Esperón C, Figueroa Quintana A. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Capítulo 4. En: Soutullo C y Mardomingo MJ. Co-Editores: Manual de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AEPNYA). Editorial Médica Panamericana. 2010: 57-78.
- 2.\*\*\* Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el TDAH en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.
- 3.\*\*\* Faraone SV & Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 19: 353-364.
4. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Official Action. Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children, Adolescents and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(7):896-921.
5. NICE clinical guideline 72. (2008). Attention deficit hyperactivity disorder. [www.nice.org.uk/CG072](http://www.nice.org.uk/CG072). September 2008.
6. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct; 23(10): 1208-18.
7. Soutullo C, Fernández-Jaén A, Maldonado R. Monografía de Lisdexanfetamina dimesilato. ELVANSE. Comunicación y Ediciones Sanitarias SL, 2014.
8. Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. 2009. *J. Pineal Res* 47(1): 1-7. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00681.x.
9. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. *N Eng J Medicine*. 2011 10.1056/nejmoa1110212. <http://www.nejm.org/> / <mailto:william.cooper@vanderbilt.edu>.
- 10.\*\*\* Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Mar; 54(3): 227-46.
11. Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(11) 1986-1901.

## Caso clínico

Andrés, es un niño de 8 años, estudia 3° de Primaria en un colegio concertado, y vive con sus padres en una ciudad cerca de Pamplona. Acude a nuestra consulta porque desde primero de primaria va muy mal en el colegio, está triste y llora con frecuencia porque saca malas notas. En tercero de infantil ya decían los profesores que era muy inquieto en clase, cogía el material de otros niños, les volvía la cara si les quería decir algo y acababan peleándose. En clase no atiende, se levanta, habla interrumpiendo, enreda y no espera turno. Además evita hacer las tareas, es olvidadizo y comete muchos errores al trabajar descuidadamente. En casa también le pasa, y no hace los deberes, se levanta en la cena, es muy inquieto, y si le mandan alguna cosa tiene enfados frecuentes. Cuando está con los amigos en el parque, le cuesta esperar su turno y monopoliza los juegos, dice lo primero que le pasa por la cabeza, por eso tiene malas rela-

ciones con sus iguales. Cuando tiene deberes evita hacerlos, dice que está cansado, y cuando le consigues sentar, enseguida se da por vencido o trabaja rápido y mal para cubrir el expediente. No ha tenido ansiedad por separación en el colegio ni en casa por la noche. Se disgusta por las notas, pero enseguida se le pasa, y no tiene ideas de muerte. Su desarrollo psicomotor fue normal (gatear, andar), control de esfínteres y aprendió a leer sin mayor problema, excepto aguantar poco sentado, y su inteligencia parece normal. Su vista y oído son normales, y su hemograma, ionograma y perfil hepático y tiroideo son normales. Su pediatra además revisó las notas del colegio, incluyendo comentarios de los profesores, realizó una exploración física y el Cuestionario de TDAH de DuPaul (ADHD-RS), que encontró muchos síntomas de hiperactividad-impulsividad y de inatención, y le diagnosticó de TDAH.





# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia

### 25. Respecto al tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad es CIERTO que:

- El metilfenidato tiene una vida media corta.
- El metilfenidato debe darse todos los días.
- Hay formas de metilfenidato de liberación prolongada.
- El metilfenidato puede producir disminución del apetito.
- Todas son ciertas.

### 26. Entre las medicaciones aprobadas e indicadas (en España) para el TDAH están:

- Atomoxetina.
- Metilfenidato, lisdexanfetamina y atomoxetina.
- Inhibidores de la recaptación de serotonina.
- Agentes bloqueantes dopamínicos como risperidona.
- a y b son ciertas.

### 27. En un paciente con TDAH tratado con metilfenidato, que presenta insomnio de conciliación se debería probar:

- Recomendar medidas de higiene del sueño.
- Usar un antipsicótico con efecto sedante como olanzapina.
- Usar fototerapia para regular la melatonina.
- Usar melatonina hasta 5 mg unas 2 horas antes de acostarse.
- a y d son ciertas.

### 28. En los niños con TDAH es CIERTO que:

- Son más frecuentes los tics motores y vocales que en los controles sanos.
- Los estimulantes pueden empeorar los tics.
- Los estimulantes no deben usarse si el niño tiene tics, aunque sean leves.
- Los tics aparecen después y desaparecen antes que el TDAH.
- a, b y d son ciertas.

### 29. Sobre el tratamiento del TDAH es CIERTO que:

- Debería incluir psicoeducación, entrenamiento en manejo conductual, apoyo académico y medicación.
- La medicación solo debe usarse en casos graves, en mayores de 9 años, y siempre por un especialista.
- El pediatra no debe poner el tratamiento del TDAH, porque es un tratamiento peligroso.
- El TDAH puede ser tratado por el pediatra, y enviado al especialista si no hay respuesta al tratamiento o si hay comorbilidad.
- a y d son ciertas.

### Caso clínico

### 30. Para el tratamiento de este niño:

- Probablemente mejoraría con un antipsicótico y un antidepresivo ISRS (inhibidor de la recaptación de serotonina).

- Debe obligársele a ir al colegio, aunque tenga mucha ansiedad.
- Probablemente mejoraría con metilfenidato y profesor de apoyo.
- No necesita tratamiento, solo más disciplina en casa y en el colegio.
- Probablemente mejoraría con psicoterapia psicoanalítica y terapia de juego.

### 31. Los efectos adversos más probables del metilfenidato en este niño serían:

- Psicosis (alucinaciones visuales y auditivas) y ansiedad.
- Disminución del apetito e insomnio de conciliación.
- Disminución del apetito, dolor abdominal y diarrea.
- Palpitaciones graves en reposo y dolor precordial.
- Convulsiones.

### 32. En este niño, sin historia de alteraciones cardiovasculares y sin síntomas cardiovasculares en reposo ni en ejercicio:

- Es recomendable hacer ECG de control previo a iniciar el tratamiento.
- Debe ser visto por un cardiólogo pediátrico previo a iniciar un tratamiento.
- Un ECG normal descartaría cualquier problema cardíaco.
- No es necesario un ECG si no tiene síntomas ni historia previa.
- Todas son falsas.